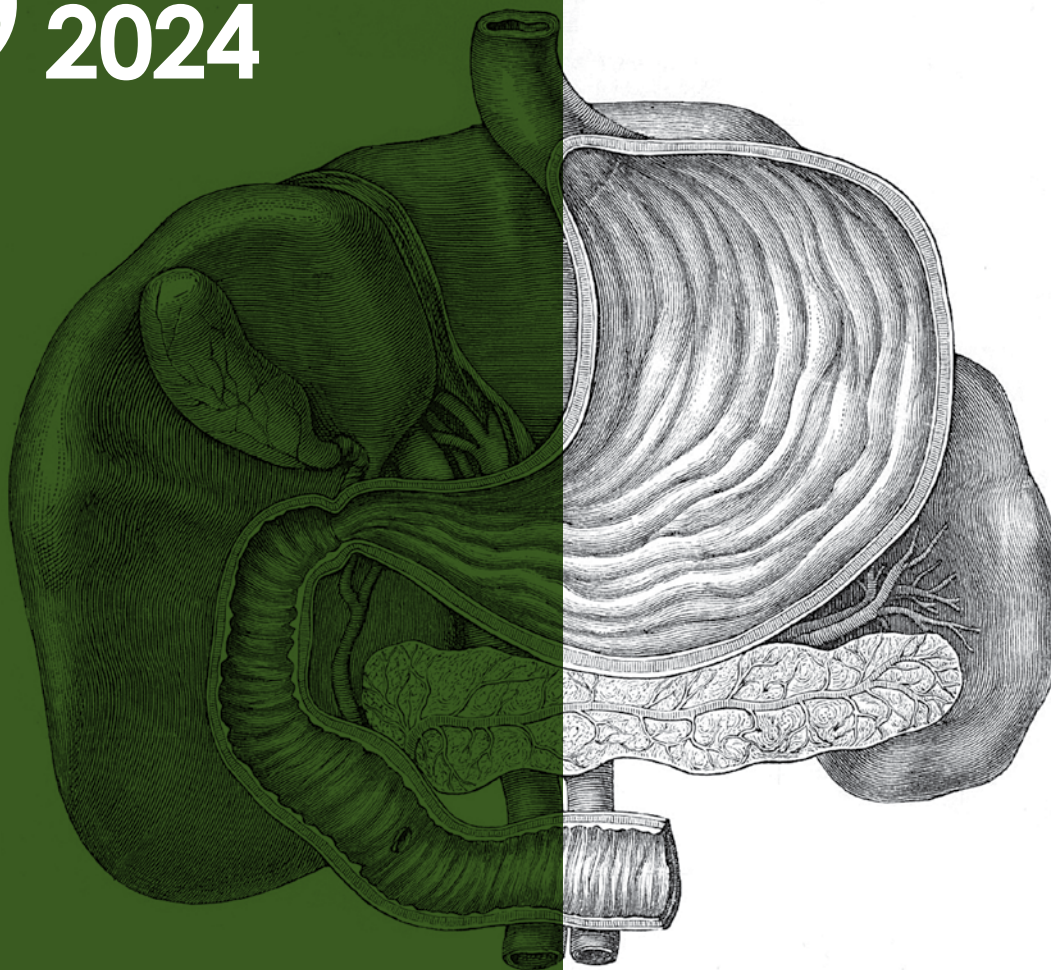


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **18** **ТОМ 20**
2024



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 2

Д.м.н. Л.Д. Фирсова
о взаимодействии
психологов
и соматических
врачей

6

Коморбидность
при неалкогольной
жировой болезни печени

16

Различные проявления
синдрома Швахмана –
Даймонда

100



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Лакс Канон

натрия лаурилсульфоацетат + натрия цитрат + сорбитол

слабительное средство
в микроклизмах
для взрослых и детей от 0 лет

Действует когда нужно



1 микроклизма = 1 применение



Местное действие



Эффект уже через 5-15 минут



При запоре и подготовке к исследованиям
желудочно-кишечного тракта



Маленький объем раствора –
комфортное применение

Доступен в аптеках
и на интернет-площадках:

[apteka.ru](https://apтека.ru)

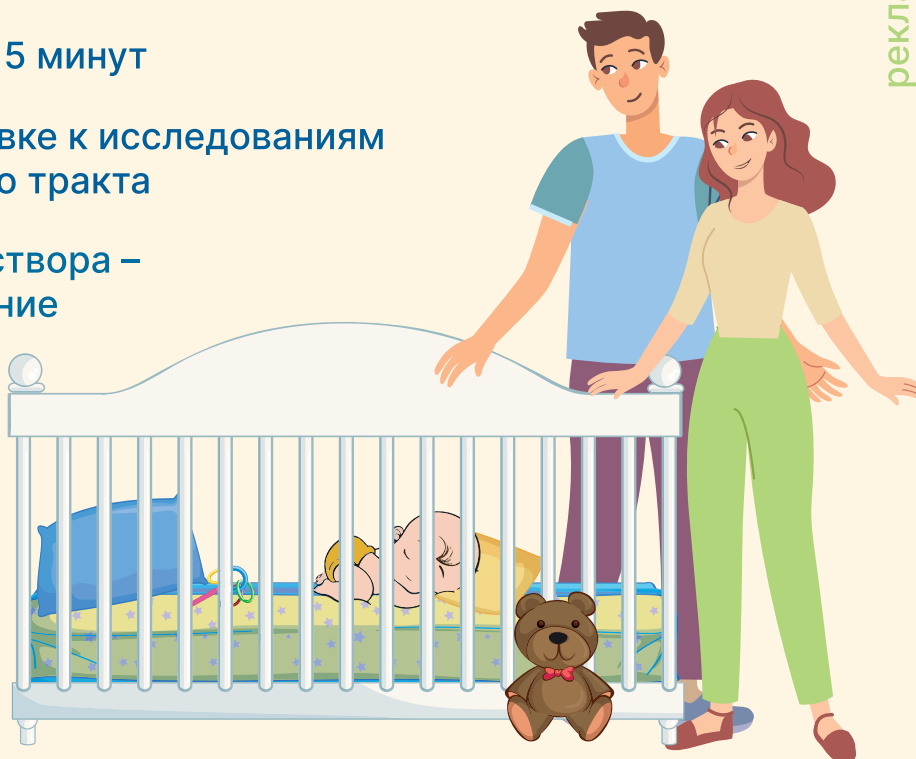


Ютека



[здравсити.ru](https://zdravсити.ru)

Актуально в июне 2024 г.



реклама



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

ЗАО «Канонфарма продакшн»
141100, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105,
тел.: +7 495 740-03-81, www.canonpharma.ru

www.lakscanon.ru

Инструкция по медицинскому применению препарата Лакс Канон РУ ЛП-№(004203)-(РГ-RU) от 28.12.2023 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 18. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Главный редактор направления «Гастроэнтерология»
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

Научный редактор направления «Гастроэнтерология»
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Гастроэнтерология»**
И. ФУЗЕЙНИКОВА
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 18. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

Scientific Editor for 'Gastroenterology'
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Gastroenterology'**
I. FUZEINIKOVA
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fait T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. КАМЧАТНОВ,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA,
M.B. BYCHKOV, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV,
V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

- Интеграция психологов и соматических врачей – современный подход к повышению эффективности лечебного процесса: интервью с д.м.н. Л.Д. Фирсовой 6
- Итоги научно-практической конференции «Искусство лечения больного» 10
- Итоги Научно-практической конференции «Московская школа гастроэнтеролога» 12
- Итоги VI научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц» 14

Оригинальные статьи

- М.И. СЫРОВЕНКО, М.А. ЛИВЗАН, Т.С. КРОЛЕВЕЦ
Структура сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 16
- Р.О. ДРЕВАЛЬ, А.Н. ЗАБОТИНА, О.В. КНЯЗЕВ, К.А. НИКОЛЬСКАЯ
Медико-экономическая эффективность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов пациентам с болезнью Крона на примере города Москвы 24

Обзор

- Д.С. БОРДИН, С.И. МОЗГОВОЙ, М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС, И.В. МАЕВ
Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 2: редкие формы гастрита, гастрит и микробиота желудка, эпидемиология гастрита и связанных с ним предопухолевых и опухолевых изменений 30
- И.В. МАЕВ, В.И. РЕШЕТНЯК
Механизм развития лабораторных признаков при первичном билиарном холангите и их диагностическое значение 42
- Д.С. БОРДИН, Л.Х. ИНДЕЙКИНА, М.А. ДАНИЛОВ
Особенности ведения пациентов с каловым завалом 62

Лекции для врачей

- О.М. БЕРКО, О.А. САБЛИН
Современная диагностика ГЭРБ – обновленная версия Лионского консенсуса 2.0 70
- М.А. ИВАНЦОВА
Средства устранения запоров при подготовке кишечника к обследованиям 76

Клиническая практика

- М.В. ЧЕБОТАРЕВА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, Д.С. БОРДИН, Е.В. ПАРФЕНЧИКОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ, Н.А. НЕЯСОВА, Л.А. ЦАПКОВА, Д.Н. АНДРЕЕВ
Значение комплексного подхода в диагностике аутоиммунного гастрита: клиническое наблюдение 80
- И.Г. АДАМОВА, Б.М. ТАРАКИ, Г.М. ИБРАГИМОВА, И.Г. ФЕДОРОВ, О.О. МАНУЙЛОВА, И.Г. ПШЕННИКОВА, Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО, И.Г. НИКИТИН
Фенотипические особенности саркопении при жировой болезни печени 86
- Б.М. ТАРАКИ, И.Г. АДАМОВА, М.С. КУРБАНОВА, Х. АЗИЗУЛЛА, И.Г. ФЕДОРОВ, Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО, И.Г. НИКИТИН
Динамика течения цирроза печени у пациента с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической 94
- Н.А. НЕЯСОВА, Л.В. ВИНОКУРОВА, Е.А. ДУБЦОВА, Ю.В. ЭМБУТНИЕКС, И.В. САВИНА, К.А. ЛЕСЬКО, Д.С. БОРДИН
Фенотипическая вариабельность синдрома Швахмана – Даймонда: клиническое наблюдение 100

Contents

People. Events. Dates

- Integration of Psychologists and Somatic Doctors is a Modern Approach to Improving the Effectiveness of the Treatment Process: Interview with L.D. Firsova, Doctor of Medical Sciences
- The Results of the Scientific and Practical Conference "The Art of a Patient Treatment"
- The Results of the Scientific and Practical Conference "Moscow School of Gastroenterology"
- The Results of the VIth Scientific and Practical Conference "Gastroenterology of Two Capitals"

Original research

- M.I. SYROVENKO, M.A. LIVZAN, T.S. KROLEVETS
Structure of Cardiovascular Comorbidity in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
- R.O. DREVAL, A.N. ZABOTINA, O.V. KNYAZEV, K.A. NIKOLSKAYA
Medical and Economic Effectiveness of Early Prescription of Biologics for Patients with Crohn's Disease on the Example of the Moscow Patients

Review

- D.S. BORDIN, S.I. MOZGOVOY, M.A. LIVZAN, O.V. GAUS, I.V. MAEV
Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What's New? Part 2: Less Common Gastritis, Gastritis and Gastric Microbiota, Epidemiology of Gastritis and Associated Pretumor and Tumor Changes
- I.V. MAEV, V.I. RESHETNYAK
Mechanism of Development of Laboratory Signs in Primary Biliary Cholangitis and Their Diagnostic Value
- D.S. BORDIN, L.Kh. INDEIKINA, M.A. DANILOV
Features of Patients with Fecal Blockage Management

Clinical Lectures

- O.M. BERKO, O.A. SABLIN
Modern diagnosis of GERD – the updated Lyon consensus 2.0
- M.A. IVANTSOVA
Medications to relieve constipation for the bowel preparation for examinations

Clinical Practice

- M.V. CHEBOTAREVA, K.A. NIKOLSKAYA, D.S. BORDIN, E.V. PARFENCHIKOVA, S.G. KHOMERIKI, N.A. NEYASOVA, L.A. TSAPKOVA, D.N. ANDREEV
The Importance of an Integrated Approach in the Diagnosis of Autoimmune Gastritis: Clinical Observation
- I.G. ADAMOVA, B.M. TARAKI, G.M. IBRAGIMOVA, I.G. FEDOROV, O.O. MANUYLOVA, I.G. PSHENNIKOVA, L.Yu. ILCHENKO, I.G. NIKITIN
Phenotypic Features of Sarcopenia in Fatty Liver Disease
- B.M. TARAKI, I.G. ADAMOVA, M.S. KURBANOVA, H. AZIZULLA, I.G. FEDOROV, L.Yu. ILCHENKO, I.G. NIKITIN
Dynamics of the Liver Cirrhosis in a Patient with Acute-on-chronic Liver Failure
- N.A. NEYASOVA, L.V. VINOKUROVA, E.A. DUBCOVA, Ju.V. EMBUTNIEKS, I.V. SAVINA, K.A. LESKO, D.S. BORDIN
Phenotypic Variability of Schwachman-Diamond Syndrome: a Clinical Observation




18–19 сентября 2024

VII Междисциплинарная научная конференция

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

umedp.ru/sovr-trends

Участие бесплатное

 Москва, пр-кт Академика Сахарова, 12,
Аналитический центр при Правительстве РФ

 +7 (495) 234-07-34

 i.fuzeinikova@medforum-agency.ru





Интеграция психологов и соматических врачей – современный подход к повышению эффективности лечебного процесса

Актуальность психологического сопровождения лечебного процесса и профессиональной деятельности врача на системном уровне не вызывает сомнений. О трудностях внедрения медицинской психологии в соматическую медицину, проблеме делегирования психологического компонента в условиях соматической клиники, необходимости интеграции психологов и соматических врачей и способах повышения уровня их взаимодействия – в беседе с психологом Центра персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, доктором медицинских наук Людмилой Дмитриевной Фирсовой.



– Людмила Дмитриевна, что означает понятие «интеграция психологов и соматических врачей» и как оно соотносится с хорошо известным термином «психосоматика»?

– Можно с уверенностью сказать, что в настоящее время нет ни одного врача, который бы не применял термина «психосоматика». Под ним подразумеваются заболевания, в развитии которых психоэмоциональные нарушения играют ведущую роль. Отношение к психосоматическому компоненту меня-

лось от представления о ряде заболеваний («чикагская семерка»), являющихся исключительно психосоматическими, до отрицания понятия «психосоматические заболевания». В соответствии с принятой в настоящее время биопсихосоциальной моделью (БПСМ) причинами заболеваний, наряду с изменениями в физическом теле, являются нарушения психического и психосоциального функционирования человека, причем действие этих факторов расценивается как комплекс-

ное. При таком холистическом подходе к лечению заболевания лечебно-диагностические мероприятия должны проводиться комплексно. Интеграция психологов и соматических врачей – это путь реального воплощения БПСМ в жизнь. Содержанием интегративного процесса являются практические действия по сближению функционирования данных специалистов с их последующим объединением в единое целое. Результатом интегративного процесса должно стать повышение качества ока-



Актуальное интервью

зания помощи пациентам с соматическими заболеваниями.

– Как сегодня организовано взаимодействие психолога и соматического врача? Какова роль психолога при лечении пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения?

– Функции психолога в системе здравоохранения чрезвычайно значимы. Работа психолога чаще всего осуществляется в виде индивидуальной консультации, которая может быть направлена как на преодоление отрицательного влияния на психику уже проявившей себя болезни, так и на выявление деструктивных моментов психоэмоционального плана, которые привели к развитию заболевания. В ходе консультации психолог формирует заключение о пациенте в рамках представлений и терминологии своей специальности. Данное заключение не всегда соотносится с представлением гастроэнтеролога о соматическом состоянии пациента. В результате гастроэнтерологического лечения и психотерапия реализуются как два взаимодополняющих, но параллельных процесса, вне единого представления о пациенте. Главной причиной такого диссонанса является недостаточное взаимопонимание психологов и гастроэнтерологов. Задача создания единого целостного представления о пациенте, которое считается основой индивидуального подхода к лечению, в настоящее время не решена.

– Предположим, что процесс интеграции психологов и соматических врачей состоялся. Каким представляется алгоритм их взаимодействия? В чем его отличие от ныне существующего?

– Процесс этот длительный и должен решаться поэтапно как во всей системе здраво-

Интеграция психологов и соматических врачей – длительный и постепенный процесс, который должен осуществляться поэтапно как во всей системе здравоохранения, так и в отдельных медицинских учреждениях. Его результативность напрямую зависит от решения целого ряда организационных и идеологических задач

охранения, так и в отдельных медицинских учреждениях. Под первым отличием от существующего в настоящее время алгоритма подразумевается участие психолога в работе междисциплинарной команды как полноправного члена с правом принятия решения. Сегодня прообразом такого пути решения лечебно-диагностических задач и примером мультидисциплинарного подхода к выбору наиболее эффективного метода лечения являются консилиумы, в которых для обсуждения конкретной сложной ситуации участвуют разные специалисты, высказывающие свою точку зрения на проблему.

В междисциплинарной команде психолог и соматический врач находятся в постоянном взаимодействии, видят ситуацию в одном ключе, только выражают ее разными терминами. Например, согласно заключению гастроэнтеролога, проблема связана с гиперсекрецией желудочного сока, а согласно заключению психолога – с трудностями поведения по типу «бегство – избегание». Оба врача междисциплинарной команды имеют достаточно знаний, чтобы понимать, что заключение единое и свидетельствует о нарушении баланса эрготропной и тропотропной деятельности, только сформулировано языком двух специальностей. В такой ситуации мнение психолога может быть решающим, так как без коррекции поведе-

ния в стрессовых ситуациях назначение антисекреторных препаратов будет обладать только кратковременным эффектом и не решит проблему в целом.

Второе отличие предполагает постоянный процесс взаимобучения участников междисциплинарной команды в процессе ее функционирования. В этом направлении обнадеживающими моментами следует считать возросший интерес к психологии в обществе в целом и понимание врачами важности данных знаний в их профессиональной деятельности.

Третьим, важнейшим отличием будет работа психологов с персоналом медицинских учреждений по профилактике синдрома выгорания и повышению коммуникативной компетенции, проводимая на регулярной основе. Сегодняшнее понимание феномена выгорания акцентировано на психологических механизмах его возникновения. Повышение психологической грамотности в вопросах выгорания и его профилактики благотворно сказывается на самочувствии и укреплении здоровья медицинских работников. Специализированные знания и навыки в области профессиональной коммуникации – залог ее позитивного результата и, как следствие, повышения эффективности лечебного процесса.

– Однако пока соблюдение таких оптимальных условий поэтапной интеграции в сис-



Здравоохранение сегодня

теме здравоохранения далеко от реальности?

– Напомню, что это длительный и постепенный процесс. Российское здравоохранение находится в начале пути, когда только определяется вектор движения и делаются первые шаги. Я полагаю, что в отношении третьего из обсуждаемых аспектов, касающегося психологического образования и повышения коммуникативной компетенции медицинского персонала, разночтений быть не может. Определение возможности организации междисциплинарных команд, их становления и функционирования – дело будущего.

– Какие задачи требуют первоочередного решения?

– В первую очередь должны быть решены две группы задач: организационные и идеологические. Проще говоря, кто конкретно будет участвовать в процессе и с какой мотивацией. Среди организационных задач первоочередной является увеличение штата психологов в лечебных учреждениях. Например, в 2018 г. среднероссийский показатель укомплектованности Центров медицинской профилактики психологами составлял 42%, а социальными работниками – 27%. Однако в последние годы в решении этой задачи отмечаются значительные позитивные сдвиги: в реестр медицинских специальностей введена должность медицинского психолога, регламентированы его должностные обязанности, увеличивается количество ставок медицинских психологов в стационарах, под особым контролем находится наличие медицинских психологов в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Важно, что организация психологического образования осуществляется с ориентацией на медицину – подготовка данных

специалистов идет на кафедрах психологии или в институтах клинической психологии и социальной работы, которые входят в состав медицинских университетов. Изменения коснулись и программ обучения медицинских психологов, в которых все больше внимания уделяется преподаванию сугубо медицинских предметов. Начиная с третьего курса студенческая практика проходит на базе различных учреждений здравоохранения. В частности, ежегодно студенты-психологи и магистранты Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и Российского университета медицины проходят практику в Московском клиническом научно-практическом центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова. Таким образом, уже к моменту получения высшего образования будущие психологи готовятся к взаимодействию с врачами в рамках своей профессиональной деятельности.

– Людмила Дмитриевна, решение каких идеологических задач сегодня наиболее актуально?

– Идеологические задачи предполагают создание соответствующего настроения и готовности к взаимодействию с психологами, которые должны присутствовать у пациентов, врачей и представителей администрации медицинских учреждений. Интеграция – это двустороннее движение. Готовы ли врачи к постоянному и тесному взаимодействию с психологами? Многие зарубежные страны к настоящему времени имеют позитивный опыт интеграции данных специалистов с доказанной экономической эффективностью. Между тем в начале становления этого процесса мнение врачей по данному вопросу было различным. В частности, в исследовании, прове-

денном в Италии, только 46% врачей считали это взаимодействие полезным, 7% обозначили его как затрудняющее работу, а остальные респонденты не имели своего мнения.

В нашей стране подобное исследование мнения врачей о роли и месте специалиста-психолога в медицинском учреждении было проведено в 2022 г. Результаты опроса 600 практикующих врачей методом онлайн-анкетирования свидетельствуют о том, что большинство специалистов (82%) считают введение медицинского психолога в штат лечебных учреждений целесообразным и способным повысить эффективность лечебного процесса. Кроме того, большинство респондентов отметили готовность к взаимодействию с психологами, в том числе к участию в междисциплинарных и образовательных проектах. В качестве приоритетных тем для повышения психологической грамотности были обозначены профилактика синдрома выгорания у медицинских работников и отработка коммуникативных навыков в работе с пациентами. Исходя из этих данных, можно предполагать, что готовность к взаимодействию у врачей есть.

– Складывается впечатление, что мотивационная готовность для интеграции медицинской и психологической практики созрела. Какие еще проблемы нуждаются в обсуждении?

– Одной из основных трудностей является отсутствие глубокого взаимопонимания между психологами и врачами, обусловленное различиями их специальностей. Требуемый качественно более высокий уровень взаимодействия может быть достигнут только при условии целенаправленного взаимного обучения. Такая задача потенциально может



Здравоохранение сегодня

быть решена двумя вариантами: прохождением врачом дополнительного образования по психологическим вопросам с получением соответствующего сертификата и обучением на рабочем месте при совместной работе с психологом.

В качестве примера реализации первого варианта можно привести опыт здравоохранения Германии. По данным статистики, в 2020 г. врачей-психиатров и психотерапевтов по основной специальности было примерно на одну треть меньше, чем врачей других специальностей с дополнительным сертификатом по психологии и психотерапии. Для наших врачей это достаточно трудный путь, требующий не только высокой мотивации, но также временных и материальных затрат.

Второй вариант (получение необходимых знаний в области психологии в процессе взаимодействия с психологами на рабочем месте) более реалистичен. За организацию этого процесса должны отвечать психологи. Формы этой работы могут быть самыми разнообразными: клинические разборы пациентов, обмен знаниями в ходе совместного консультирования, научная работа в аспекте анализа соматических и психоэмоциональных соотношений при различных заболеваниях. Своевременность одной из форм психологической работы в медицинских учреждениях подсажана самой жизнью. Имеется в виду признание факта высокой частоты профессионального выгорания у медицинских работников, что обусловило необходимость решения этой проблемы посредством работы психологов с медицинским персоналом.

– Есть ли подобный опыт работы у медицинских психологов с врачами в МКНЦ им. А.С. Логинова?

– Да, есть. К настоящему времени психологами Центра персонализированной медицины разработан психологический обучающий курс, основной идеей которого является профилактика синдрома выгорания. Курс состоит из пяти занятий, на которых обсуждаются различные аспекты данного феномена: признаки выгорания, факторы риска его развития, проявления на разных уровнях (эмоциональном, когнитивном, соматическом, поведенческом), негативное влияние на социальное функционирование и, конечно, негативное влияние на выполнение профессиональных обязанностей.

Эмоциональное выгорание является следствием профессиональных стрессов средней интенсивности. В связи с этим на обучающем курсе большое внимание уделяется повышению стрессоустойчивости сотрудников, в частности, с этой целью предлагаются (и проводятся на занятии в режиме обучения) упражнения по регуляции эмоций, методики установления контакта с телом, когнитивные техники, методы релаксации. Важным моментом являются рекомендации по выборочному применению упражнений в разных стрессовых ситуациях – перед предполагаемой стрессовой ситуацией, на высоте развития ситуации и в стадии восстановления после пережитого стресса.

Одними из типичных стрессовых ситуаций являются конфликты с пациентами, их родственниками, коллегами, представителями администрации. На занятии обсуждаются правила бесконфликтного общения, инструменты управления конфликтными ситуациями на разных стадиях (на этапе «красных флажков», свидетельствующих о возможности конфликта, на высоте конфликта

и в стадии урегулирования отношений после конфликта), разбираются примеры решения типовых конфликтных ситуаций. Бесконфликтное общение – признак коммуникативной грамотности. Этому можно научить так же, как грамоте в общем смысле этого слова. Это тем более важно, что коммуникативная компетентность является одним из профессиональных инструментов работы врача.

Для каждого занятия готовится презентация по следующему плану: психологическое образование по обсуждаемому вопросу, рекомендации по типовым случаям, которые могут представлять трудности (например, особенности коммуникации с тревожным пациентом, депрессивным пациентом и пр.), разбор коммуникативных ошибок на примере из реальной жизни учреждения.

К настоящему времени проведено несколько психологических курсов для врачей и медицинских сестер онкологических отделений с занятиями в интерактивном режиме; готовится и в ближайшее время будет апробирован формат коммуникативного тренинга. Приобретенный опыт оказался позитивным, в дальнейшем такие занятия будут распространены на другие отделения МКНЦ.

– Людмила Дмитриевна, какой совет вы могли бы дать молодым врачам, только начинающим свою профессиональную деятельность?

– Представления, рождающиеся на стыке наук (в частности, психологии и медицины), всегда открывают новые возможности. Мой совет молодым врачам – проявить интерес к психологии и на своем опыте исследовать ее взаимодействие с медициной. Уверена, что результат превзойдет первоначальные ожидания. ●



Итоги научно-практической конференции «Искусство лечения больного»

3 апреля 2024 г. в онлайн-формате прошла научно-практическая конференция «Искусство лечения больного». Это уже четвертое совместное заседание Московской и Казанской школ гастроэнтеролога. К онлайн-трансляции подключились более 1500 практикующих врачей со всей страны: из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Екатеринбурга, Новосибирска и других городов.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО
ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНОГО

Научными организаторами мероприятия выступили Департамент здравоохранения города Москвы, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ.

Слушателей приветствовали председатели организационного комитета из Москвы и Казани. Академик РАН, д.м.н., профессор Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ подчеркнул важность проведения конференции, поскольку она охватывает широкий круг проблем, связанных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ отметила, что врачи должны идти в ногу со временем, совершенствовать свои знания и умения в эпоху модернизации. Главный внештатный специалист гастроэнтеролог г. Москвы, д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ напомнил, что в работе врача есть многое от искусства, и выразил надежду, что полученная информация поможет практикующим специалистам совершенствовать свои навыки и творческий подход к лечению пациентов.

Главный внештатный специалист терапевт Министерства здравоохранения Республики Татарстан, д.м.н., профессор Диана Ильдаровна АБДУЛГАНИЕВА и главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заслуженный деятель науки Республики Татарстан, д.м.н., профессор

Рафик Галимзянович САЙФУТДИНОВ поприветствовали участников от всех врачей Татарстана.

Весна традиционно считается временем пробуждения и обновления природы. Главный внештатный гастроэнтеролог г. Казани, к.м.н. Зарине Мунировна ГАЛЕЕВА отметила: «И мы с вами встречаемся весной обновить свои знания для того, чтобы искусно и эффективно использовать их для лечения наших пациентов».

В рамках научной программы прозвучали 19 докладов. Лекторами были обсуждены такие темы, как рак желудка, неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание, лечение инфекции *Helicobacter pylori*, ключевые факторы достижения терапевтического ответа при синдроме раздраженного кишечника, атрофический и хронический гастриты, лекарственное поражение ЖКТ и другие актуальные вопросы диагностики и лечения различных гастроэнтерологических заболеваний.

На мероприятии выступили ведущие специалисты гастроэнтерологи Москвы и Казани. Доклады представили сотрудники Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова, Казанского государственного медицинского университета, Казанского (Приволжского) федерального

университета, Российского университета медицины.

Медицина – это еще и творческий процесс. Ведь чтобы стать настоящим врачом, необходимо обладать не только глубокими знаниями в области медицины, но и особым талантом, который позволяет чувствовать пациента, понимать его потребности и проблемы. Врач должен уметь анализировать ситуацию, принимать решения и выбирать наиболее эффективный метод лечения для каждого конкретного случая. Независимо от того, какого профиля пациенты, тактика лечения – это всегда искусство. Гастроэнтерологи проводят дифференциальную диагностику и наблюдают большое количество коморбидных пациентов. Вот почему искусство лечения больных играет в этой области медицины такую большую роль.

Благодаря научно-практической конференции «Искусство лечения больного» врачи нашей страны узнают новую, актуальную информацию и повышают качество лечения своих пациентов. Каждый год конференция развивается, увеличивается количество как лекторов, так и слушателей, а с докладами выступают ведущие эксперты, участники разработки медицинских стандартов, российских и зарубежных клинических рекомендаций.

На мероприятии обсуждается широкий круг проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой заболеваний желудочно-кишечного тракта с позиции персонализированной и доказательной медицины. Информация, представленная на конференции, помогает врачам совершенствовать уровень оказания медицинской помощи как в Москве, так и в Казани. ●



МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ОСЕННИЙ СЕЗОН

26–27
НОЯБРЯ
2024



Место проведения:

Москва, пр-кт Академика Сахарова, 12,
Аналитический центр при Правительстве РФ



Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru



Итоги Научно-практической конференции «Московская школа гастроэнтеролога»

14 и 15 мая 2024 г. в Москве в гибридном формате прошла научно-практическая конференция «Московская школа гастроэнтеролога». В очном мероприятии приняли участие более 250 врачей и еще более 1500 специалистов присоединились онлайн.



Научными организаторами выступили Департамент здравоохранения г. Москвы, Российский университет медицины, Центральная государственная академия Управления делами Президента РФ и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы.

Открыл конференцию ее научный руководитель, проректор по учебной работе Российского университета медицины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Вениаминович МАЕВ. Он отметил важность сложившейся тенденции обмена опытом и информацией и подчеркнул, что на протяжении всех лет существования проекта благодаря успешным результатам заинтересованность и активность участников постоянно растут, что способствует привлечению все большего количества слушателей и экспертов.



Продолжил официальную часть главный внештатный специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделением патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, профессор научно-преподавательского отдела Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ. Олег Владимирович подчеркнул, что Школа – это всегда получе-



ние новой информации, которая помогает сформировать клиническое мышление, а также пересмотреть свой опыт, способствуя повышению уровня врачебной практики, что, в свою очередь, улучшает и жизнь пациентов. На конференции выступили 27 спикеров, признанных отечественных экспертов – специалистов Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского университета медицины, Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, Национального медицинского ис-



Здравоохранение сегодня



следовательского центра высоких медицинских технологий – Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

В рамках мероприятия прозвучало 33 доклада по вопросам различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Лекторы обсудили эффективные стратегии лечения функциональной диспепсии, новые термины и подходы в фармакотерапии неалкогольной жировой болезни

печени, принципы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в текущем году, подходы к терапии абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника, причины нарушения функции поджелудочной железы и способы ее коррекции, комплексную терапию легких и среднетяжелых атак язвенного колита, а также многие другие важные темы.

Во время конференции проходила выставка фармацевтических компаний, медицинских изделий и оборудования. Для

онлайн-участников на сайте конференции была организована 3D-выставка, где врачи могли ознакомиться с материалами, представленными фармацевтическими компаниями на виртуальных стендах компаний.

В заключительном слове научный организатор конференции Дмитрий Станиславович БОРДИН поблагодарил всех спикеров за прекрасные доклады, отметил, что на всех заседаниях царил очень теплая атмосфера, и пригласил участников на будущие подобные мероприятия. ●



Итоги VI Научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц»

4 и 5 июня 2024 г. в гибридном формате в Москве и онлайн-формате в Санкт-Петербурге прошла VI Научно-практическая конференция «Гастроэнтерология двух столиц». В мероприятии приняли очное участие более 230 врачей и более 1300 врачей присоединились онлайн.



Научными организаторами конференции выступили Департамент здравоохранения города Москвы, Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента РФ, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Открыл конференцию ее научный руководитель, директор МКНЦ им. А.С. Логинова, главный внештатный онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 лечебного факультета Российского университета медицины, академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ. Игорь Евгеньевич отметил, что с каждым годом научные программы конференции становятся все



более насыщенными и освещают актуальные темы современной гастроэнтерологии и гепатологии, которые интересны и полезны не только профильным специалистам, но и врачам других специализаций. Проведение научно-практической конференции одновременно в двух столицах стало хорошей традицией, позволяющей тесно взаимодействовать и устанавливать профессиональные и дружеские отношения между специалистами Москвы и Санкт-Петербурга. Именно такое

взаимодействие является основой для дальнейшего роста и развития сообщества врачей.

На конференции в качестве спикеров выступили доктора медицинских наук, профессора, академики, специалисты ЦГМА Управления делами Президента РФ, МКНЦ им. А.С. Логинова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Российского национального исследо-



Здравоохранение сегодня



вательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

За время двухдневной программы мероприятия прозвучало 36 докладов, освещающих актуальные темы, касающиеся профилактики рака желудка, желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии, особенностей выбора генно-инженерной биологической терапии, рассмотрения новых подходов к терапии алкогольной болезни печени, способов повышения эффективности лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника, психологического портрета пациента с постпрандиальным дистресс-синдромом, а также много другой полезной и актуальной ин-

формации от ведущих экспертов в области гастроэнтерологии и гепатологии.

На выставке участники конференции смогли также ознакомиться с новейшими разработками фармацевтических компаний и проконсультироваться со специалистами. В заключение научный руководитель конференции Дмитрий Станиславович БОРДИН отметил, что в течение двух дней неоднократно звучали слова о том, что психологическое состояние пациента влияет на общее течение болезни и эффективность лечения в целом, поэтому очень важно уметь выстроить коммуникацию между врачом и пациентом для их успешной борьбы с недугом. ●





¹ Омский
государственный
медицинский
университет

² Клинический
кардиологический
диспансер, Омск

Структура сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.И. Сыровенко^{1,2}, М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН¹,
Т.С. Кролевец, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Мария Ильинична Сыровенко, mariapli@yandex.ru

Для цитирования: Сыровенко М.И., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Структура сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-16-23

Цель исследования – оценить структуру сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) для оптимизации их курации.

Материал и методы. Проведено открытое сравнительное исследование с формированием когорты из 126 пациентов с НАЖБП с различной стадией фиброза печени. Выборка была разделена на две группы: в первую включены 97 пациентов с коморбидным течением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), во вторую – 29 пациентов без такового. Для оценки выраженности фиброза проведены сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, осмотр пациентов, общелабораторные исследования и изучение гормонального статуса, а также эластометрия печени. Результаты исследования проанализированы с помощью программного пакета Microsoft Office 2019 и с использованием статистического анализа в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты. В первой группе артериальная гипертензия была выявлена у 90 (92,78%) пациентов, фибрилляция предсердий – у 6 (6,19%), другие нарушения ритма (пароксизм, экстрасистолия) – у 27 (27,84%), постинфарктный кардиосклероз – у 15 (15,46%), хроническая сердечная недостаточность первой стадии – у 14 (14,43%) пациентов. У пациентов с коморбидным течением ССЗ статистически выше был индекс фиброза FIB-4 ($U = -2,62$, $p < 0,01$) и FLI leptin/ObR ($U = 3,77$, $p < 0,01$). Зафиксирована положительная корреляционная связь умеренной степени уровней триметиламин-N-оксида и зонулина в кале ($r_s = 0,37$). У пациентов с коморбидным течением по результатам транзитной эластометрии распространенность стадии стеатоза ($Z = -4,22$, $p < 0,01$) и фиброза ($Z = -2,44$, $p < 0,01$) была статистически значимо выше, чем у пациентов без ССЗ.

Заключение. Самой часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией у пациентов с НАЖБП является артериальная гипертензия. Прогрессирующие стадии фиброза печени у этой группы ассоциированы с феноменом лептинорезистентности. Синдром повышенной кишечной проницаемости является возможным механизмом, влияющим на формирование сердечно-сосудистой коморбидности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз, лептин, адипонектин, лептинорезистентность

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) неизменно занимает лидирующие позиции среди хронических болезней печени и все чаще становится предметом пристального внимания врачей разных специальностей. Согласно эпидемиологиче-

ским данным, к 2030 г. прогнозируется двукратный рост НАЖБП и ее прогрессирующих форм, при этом смертность увеличится на 178%, что оценено как 78 300 смертей [1]. Вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с НАЖБП увеличивается прямо пропорциональ-



но тяжести заболевания печени. Так, у пациентов со стеатозом риск развития ССЗ составляет 8,6%, а у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) – 12,6–36% по сравнению с общей популяцией [2]. Основной причиной смерти пациентов с НАЖБП являются крупные кардиоваскулярные события. Тем не менее механизм взаимного влияния НАЖБП и ССЗ остается неясным.

Эти заболевания имеют несколько общих факторов риска, включая образ жизни и метаболическую дисфункцию. Известно, что факторы риска ССЗ приводят к прогрессированию фиброза у пациентов с НАЖБП, который является одним из важнейших прогностических признаков этой патологии. Многие исследования подтверждают связь этой патологии печени в особенности с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточностью (СН) [3]. Патофизиология этой взаимосвязи охарактеризована лишь частично, но она, вероятно, является результатом взаимодействия различных механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление и нарушение обмена глюкозы и липидов. Все вышеизложенное обуславливает важность идентификации НАЖБП не только для коррекции патологии печени, но и для учета дополнительных рисков летальности от крупных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования – оценить структуру сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с НАЖБП для оптимизации их курации. В задачи исследования входило изучение структуры сердечно-сосудистой патологии у лиц с НАЖБП, а также выяснение характера влияния метаболических факторов, неинвазивных маркеров повышенной кишечной проницаемости и фиброза печени у лиц с НАЖБП как ведущих механизмов формирования сердечно-сосудистой коморбидности.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели было проведено открытое сравнительное исследование с формированием когорты из 126 пациентов с НАЖБП. Набор исследовательской группы осуществлялся в медицинских организациях амбулаторно-поликлинического профиля г. Омска.

У всех пациентов, включенных в исследование, осуществляли сбор жалоб, анамнеза жизни с целенаправленным расспросом об образе жизни, лекарственном анамнезе, наличии заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом и ССЗ, исследовали органы брюшной полости стандартными лабораторными и инструментальными (ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, эхокардиография) методами. Нами были исключены другие причины хронического поражения печени, такие как токсическое, вирусное, аутоиммунное повреждение. Диагноз верифицировался в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации по ведению пациентов с НАЖБП [4]. Всем пациентам на основе полученных данных были рассчитаны следующие стандартизированные индексы: показатели степени стеатоза – St-index и FLI, показатель степени фиброза – FIB4, показатель инсулинорезистентности – HOMA-IR.

Для оценки гормонального статуса проведена оценка уровней инсулина, лептина с подсчетом индекса лептинорезистентности (FLI – free leptin index, индекс свободного лептина), адипонектина. В качестве неинвазивных маркеров повреждения кишечного барьера были использованы триметиламин-N-оксид (ТМАО) и уровень зонулина в кале. Всем лицам, включенным в исследование, проводили эластометрию печени для оценки степени стеатоза и стадии фиброза по шкале Metavir с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan).

Работу с данными исследования и графический анализ осуществляли с помощью программного пакета Microsoft Office 2019, статистический анализ – с помощью русифицированной версии программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Количественные данные представлены в виде среднего с указанием стандартного отклонения, а также в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей для величин с неправильным распределением. Качественные данные представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs), критерия Вальда – Вольфовица, критерия Манна – Уитни для количественных данных. Нулевую гипотезу отвергали при значениях $p \leq 0,01$.

Результаты

В исследование было включено 126 пациентов, среди которых 38 (30,2%) мужчин и 88 (69,8%) женщин среднего трудоспособного возраста (медиана возраста – 57 лет с межквартильным размахом 46–62 года). Пациенты были разделены на две группы: первую (основную, $n = 97$), включившую пациентов с различными ССЗ, и вторую ($n = 29$) без таковых.

Пациенты в исследуемых группах были сравнимы по полу. С увеличением возраста пациентов увеличивалась частота встречаемости сопутствующих ССЗ (табл. 1), что соотносится с имеющимися ли-

Таблица 1. Распределение по возрасту в группах сравнения

Возраст, лет	Первая группа (n = 97)		Вторая группа (n = 29)		χ^2	Z	U
	абс.	%	абс.	%			
18–29	1	0,97	0	0	0,33*	-1,18	0,00*
30–39	5	5,15	8	27,58			
40–49	16	16,49	10	34,48			
50–59	35	36,08	6	20,69			
60–65	40	41,23	5	17,24			

Примечание. Сравнение проводили с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона), Вальда – Вольфовица (Z) и Манна – Уитни (U).

* Различия статистически значимы.

**Таблица 2. Морфометрическая характеристика пациентов мужского пола первой и второй групп сравнения**

Параметр	Первая группа (n = 31)			Вторая группа (n = 7)			χ^2	K-S test	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Рост, см	175,68	172	182	179,7	172	185	-0,17	p > 0,10	-1,04
Масса тела, кг	100,61	86	110	92,86	80	105	0,14	p > 0,10	0,81
Индекс массы тела Кетле, кг/м ²	32,58	28,01	35,76	28,54	24,69	30,72	0,33*	p < 0,05*	1,90*
Объем талии, см	110,19	100	120	101,57	95	102	0,31	p > 0,10	1,86
Объем бедер, см	110,06	107	118	105,14	100	110	0,18	p > 0,10	1,07
ОТ/ОБ	1,00	0,90	1,08	0,97	0,86	1,10	0,11	p > 0,10	0,62

Примечание. Сравнение проводили с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона), теста Колмогорова – Смирнова (K-S test) и Манна – Уитни (U); P50 – медиана, P25 – верхний квартиль, P75 – нижний квартиль, ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер.

* Различия статистически значимы.

Таблица 3. Морфометрическая характеристика пациентов женского пола первой и второй групп сравнения

Параметр	Первая группа (n = 66)			Вторая группа (n = 22)			χ^2	Z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Рост, см	160,48	156	164	162,41	160	167	-0,16	-2,01	1,51
Масса тела, кг	83,46	76	91	89,36	78	100	-0,16	-2,01*	1,46
Индекс массы тела Кетле, кг/м ²	32,37	29,37	35,38	33,92	29,02	36,68	-0,14	-0,29	1,28
Объем талии, см	101,53	98	108	102,55	100	110	-0,08	-0,29	0,73
Объем бедер, см	105,92	99	112	105,41	98	112	0,05	-2,58*	-0,49
ОТ/ОБ	0,97	0,91	1,04	0,98	0,90	1,11	-0,04	-1,44	0,38

Примечание. Сравнение проводили с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона), Вальда – Вольфовица (Z) и Манна – Уитни (U); P50 – медиана, P25 – верхний квартиль, P75 – нижний квартиль, ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер.

* Различия статистически значимы.

Таблица 4. Структура встречаемости ожирения и избыточной массы тела в первой и второй группах сравнения

Масса тела	Первая группа (n = 97)		Вторая группа (n = 29)		χ^2	Z	U
	абс.	%	абс.	%			
Нормальная	4	4,12	2	6,90	-0,01	-0,16	0,15
Избыточная	28	28,87	8	27,59			
Ожирение первой степени	37	38,14	8	27,59			
Ожирение второй степени	23	23,71	8	27,59			
Ожирение третьей степени	5	5,15	3	10,34			

Примечание. Сравнение проводили с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона), Вальда – Вольфовица (Z) и Манна – Уитни (U).

тературными данными о том, что риск коморбидной патологии увеличивается с возрастом [5].

Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения в зависимости от пола представлена в табл. 2 (мужчины) и в табл. 3 (женщины). Статистически значимая разница в объеме бедер и массе тела зафиксирована в группе женщин. Среди мужчин отмечалась статистически значимая тенденция к повышению индекса массы тела (ИМТ) среди пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ. Избыток массы тела и морфометрическое ожирение как коморбидная патология указывают на значимость генетических факторов в реализации коморбидности.

Общим фактором риска и для НАЖБП, и для ССЗ являются избыточная масса тела и ожирение. Структура встречаемости ожирения и избыточ-

ной массы тела в группах сравнения представлена в табл. 4. Статистически значимой разницы в группах сравнения не зафиксировано.

По результатам опроса, бессимптомное течение НАЖБП было зафиксировано у 50 (51,5%) пациентов с коморбидным течением и у 15 (51,7%) пациентов в группе без такового. Более чем у половины исследуемых НАЖБП не зафиксировано симптомов, характерных для этой патологии печени, что соотносится с имеющимися литературными данными [4]. В группах сравнения статистически достоверных различий по частоте встречаемости клинических проявлений, характерных для НАЖБП, не выявлено.

Данные по встречаемости сердечно-сосудистой патологии в первой группе представлены в табл. 5. Частота встречаемости других сопутст-



Таблица 5. Распространенность ССЗ среди пациентов первой группы

Сердечно-сосудистая патология	Абс.	%
Артериальная гипертензия	90	92,78
Нарушения ритма (пароксизм, экстрасистолия)	27	27,84
Проведено чрескожное коронарное вмешательство	20	20,62
Постинфарктный кардиосклероз	15	15,46
Хроническая сердечная недостаточность (первая стадия)	14	14,43
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)	11	11,34
Хроническая сердечная недостаточность (стадия IIА)	8	8,25
Фибрилляция предсердий	6	6,19
Проведена радиочастотная абляция	4	4,12
Проведено аортокоронарное шунтирование	4	4,12

Таблица 6. Распространенность сопутствующих заболеваний среди пациентов первой и второй групп сравнения

Коморбидная патология	Первая группа (n = 97)		Вторая группа (n = 29)		χ^2	Z
	абс.	%	абс.	%		
Желчнокаменная болезнь	46	47,42	7	24,14	0,20*	-2,19*
Холецистэктомия	11	11,34	3	10,34	0,01	-6,21*
Болезнь Жильбера	4	4,12	1	3,45	0,11	-6,75*
Сахарный диабет второго типа	18	18,56	1	3,45	0,18*	-7,00*
Предиабет	23	23,71	5	17,24	0,07	-5,74*
ХОБЛ, ХБ, БА	3	3,09	1	3,45	-0,01	-6,24*
Остеоартроз	12	12,37	4	13,79	0,10	-5,74*
Хронический панкреатит	23	23,71	4	13,79	0,01	-5,23*

Примечание. Сравнение проводили с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона), Вальда – Вольфовица (Z). ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБ – хронический бронхит, БА – бронхиальная астма.

* Различия статистически значимы.

Таблица 7. Частота назначения лекарственных средств с целью контроля ССЗ в первой исследовательской группе

Группа лекарственных средств	Абс.	%
β -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, небиволол)	56	57,73
Статины (розувастатин, аторвастатин)	52	53,61
Блокаторы АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов (кандесартан, лозартан)	35	36,08
иАПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл)	29	29,90
Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин)	25	25,77
АСК (монотерапия)	19	19,59
ДАТТ (АСК + тикагрелор/клопидогрел)	17	17,53
Диуретики (гидрохлортиазид, торасемид)	15	15,46
НОАК (ривароксабан, апиксабан)	6	6,19
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ1-подтип) в комбинациях (валсартан/сакубитрил)	3	3,09
Варфарин	2	2,06
Клопидогрел (монотерапия)	1	1,03

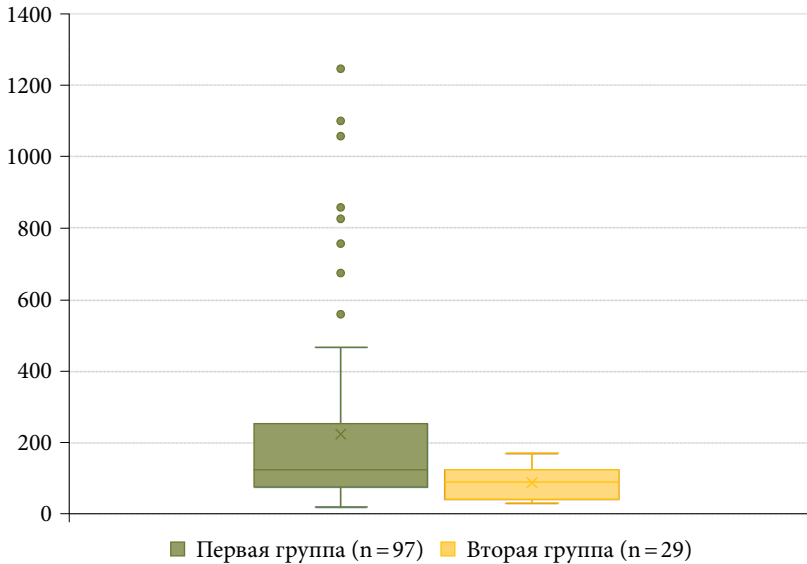
Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АСК – ацетилсалициловая кислота, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, НОАК – новые оральные антикоагулянты.

вующих заболеваний в группах сравнения представлена в табл. 6. В первой группе с коморбидным течением отмечалось увеличение и других заболеваний, в том числе сахарного диабета второго типа и желчнокаменной болезни.

В группе пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ самыми часто назначаемыми лекарственными средствами были препараты для контроля уровня артериального давления (ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы АТ-рецепторов) (64%), β -адреноблокаторы (56%) и статины (52%) (табл. 7). Среди сахароснижающих препаратов в двух исследовательских группах самым часто назначаемым был метформин – 21 (16,67%) человек.

По данным физикального осмотра, у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ ксантелазмы (Z= -6,75; p < 0,01), рубиновые пятна



Индекс лептинорезистентности в первой и второй группах сравнения

($Z = -5,23$; $p < 0,01$), болезненность при пальпации в правом ($Z = -6,75$; $p < 0,01$) и левом ($Z = -7,00$; $p < 0,01$) подреберье, болезненность в эпигастрии ($Z = -5,48$; $p < 0,01$), увеличение печени ($Z = -6,75$; $p < 0,01$) встречались достоверно более часто.

Уровень систолического и диастолического давления и пульса в группах сравнения находился в пределах нормы. По данным показателям различий не отмечалось, что, вероятно, связано с достижением целевых цифр артериального давления и пульса у участников исследования на фоне терапии.

Отклонений в общем анализе крови не выявлено. Клинико-биохимическая активность НАЖБП была отмечена у 23 (65,71%) пациентов, при этом цитолиз (подъем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)) был диагностирован у 14 (11,11%) пациентов, холестаза (подъем гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы) – у 23 (18,25%) и смешанные нарушения (цитолиз и холестаза) – у 3 (2,4%) участников исследования. Биохимическая активность у данных пациентов не превышала вторую степень, что, в свою очередь, не могло повлиять на дальнейшую оценку стадии фиброза с помощью эластометрии. Дополнительно рассчитываемый коэффициент де Ритиса (отношение АЛТ к АСТ) был более 1,33 у 16 (12,70%) пациентов, более 1,33 – у 110 (87,30%) пациентов. Обращает на себя внимание уровень холестерина, находившийся в пределах нормы, что связано с приемом гиполипидемической терапии, описанной ранее. Статистически значимая разница зафиксирована в уровне показателей АСТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов.

Результаты исследования гормонального статуса и их сравнение в группах в зависимости от сердечно-сосудистого риска позволили выявить, что отношение уровня лептина к его рецептору было

выше в группе коморбидного течения НАЖБП ($r_s = 0,35$; $U = 3,77$; $p < 0,01$) (рисунок), что говорит о феномене лептинорезистентности, который становится более выраженным по мере прогрессирования ССЗ. Статистически значимой разницы в уровне сывороточного инсулина и лептина зафиксировано не было, что, вероятно, связано с малочисленностью группы сравнения. Зафиксирована положительная корреляционная связь умеренной степени в уровне ТМАО и зонулина в кале ($r_s = 0,37$), что, вероятно, говорит об увеличении уровня кишечной проницаемости у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ. Феномен повышенной кишечной проницаемости требует дальнейшего изучения с большей когортой пациентов.

Для пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ статистически значимо выше был индекс фиброза FIB-4 ($p < 0,001$; $U = -2,62$; $p < 0,01$). По другим расчетным показателям статистически значимой разницы не зафиксировано.

По результатам проведенного всем пациентам абдоминального УЗИ была выявлена гепатомегалия у 16,67%, повышенная эхогенность печени – у 76,20%, конкременты желчного пузыря – у 11,12%, сладж в желчном пузыре – у 26,0%, повышенная эхогенность поджелудочной железы – у 74,60%. Для пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ характерны больший размер правой доли печени ($Z = -2,06$; $p < 0,01$), более частая визуализация повышенной эхогенности паренхимы печени ($Z = -3,39$; $p < 0,01$) и поджелудочной железы ($Z = -4,16$; $p < 0,01$), конкрементов ($Z = -5,17$; $p < 0,01$) и билиарного сладжа ($Z = -3,66$; $p < 0,01$) в желчном пузыре.

Стадия фиброза оценена у всех пациентов с помощью транзитной эластометрии. У 73 (57,9%) пациентов не выявлен фиброз печени, у 41 (32,5%) пациента выявлена первая, у 7 (5,6%) пациентов – вторая и у 5 (4,0%) пациентов – третья стадия фиброза. Стадии фиброза ($Z = -2,44$; $p < 0,01$) и стеатоза ($Z = -4,22$; $p < 0,01$) были выше у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ.

Обсуждение

Не вызывают сомнения участие НАЖБП в метаболическом континууме и ее многофакторный патогенез, что позволило в 2021 г. сформулировать новую концепцию понимания НАЖБП как ожирения печени, ассоциированного с метаболической дисфункцией, или метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП, англ. metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) [6, 7]. Данная формулировка позволяет не только учитывать метаболическую составляющую этой патологии печени, но и ускорить постановку диагноза и старт лечения, ведь это понятие не исключает влияния других факторов, таких как вирусное, токсическое, алкогольное повреждение печени. В июне 2023 г. было опубликовано



ликковано Дельфийское консенсусное заявление экспертов в области гепатологии, в котором говорилось о новой номенклатуре жировой болезни печени. Новая номенклатура включает термин «стеатотическая (стеатозная) болезнь печени» (англ. steatotic liver disease, SLD), который объединяет «метаболически ассоциированную стеатотическую (стеатозную) болезнь печени» (англ. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) и MetALD – термин, описывающий людей с MASLD, употребляющих более 140 г алкоголя в неделю для женщин и 210 г в неделю для мужчин. Метаболически ассоциированная стеатотическая (стеатозная) болезнь печени заменит термин «неалкогольная жировая болезнь печени» [8]. С учетом данной особенности номенклатуры в данное исследование были включены пациенты с НАЖБП, у которых с помощью опроса, анкетирования и лабораторных исследований были исключены другие причины повреждения гепатоцитов, согласно действующим клиническим рекомендациям [4].

В соответствии с международными клиническими рекомендациями, особую когорту составляют пациенты с коморбидным течением НАЖБП ввиду высокого риска возникновения ССЗ. Американской ассоциацией сердца в 2022 г. было опубликовано положение, касающееся коморбидного течения НАЖБП и ССЗ. Впервые кардиологическое профессиональное сообщество признало, что НАСГ и НАЖБП являются независимыми факторами риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом. Кроме того, в этом положении рассматривается вероятность в будущем использовать скрининг и лечение НАЖБП для снижения кардиоваскулярного риска [9].

Эта патология печени связана с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, ФП и СН [10]. Несмотря на то что основным патоморфологическим субстратом при НАЖБП является повреждение гепатоцитов, основные причины смертности у пациентов с НАЖБП обусловлены атеросклеротическими сердечно-сосудистыми осложнениями, причем пациенты с НАСГ или прогрессирующим фиброзом подвергаются большему риску, чем пациенты со стеатозом [11]. НАЖБП и ССЗ имеют общие факторы риска, такие как ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа [12]. В ходе проведенного исследования получены данные о высокой распространенности желчнокаменной болезни в группе пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ.

Наше исследование продемонстрировало, что для пациентов с НАЖБП характерна высокая распространенность таких ССЗ, как хроническая СН, нарушения ритма (пароксизм, экстрасистолия), постинфарктный кардиосклероз. Наиболее широко распространенным ССЗ являлась артериальная гипертензия.

Большинство исследователей, изучающих проблему этой коморбидной патологии для оценки фиброза и стеатоза, используют различные расчетные индексы. Н.Е. Van den Berg и соавт. в результате исследования 34 240 пациентов с коморбидным течением НАЖБП пришли к заключению, что $FLI \geq 60$ ассоциирован с увеличением распространенности сахарного диабета второго типа, метаболического синдрома, ССЗ и нарушения функции почек, а прогнозируемый на 10 лет сердечно-сосудистый риск был значительно выше у пациентов с более высокими FLI и NFS. $FLI \geq 60$ и $NFS > 0,676$ были независимыми предикторами начала терапии статинами [13]. Интересным представляется недавно опубликованное корейское популяционное исследование 283 427 пациентов, целью которого являлся поиск связи между ИБС, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и НАЖБП. Оценку поражения печени проводили с помощью Framingham steatosis index (FSI). Была установлена статистически значимая связь между увеличением частоты встречаемости ИБС у пациентов с НАЖБП, но не крупных сердечно-сосудистых событий [14]. Более высокий расчетный индекс FIB-4 и NFS ассоциирован с увеличением как сердечно-сосудистой смерти, так и смерти от всех причин [15]. Пациенты с НАЖБП с более высоким значением NFS имели более высокое пульсовое давление и чаще страдали артериальной гипертензией [16]. Полученные нами данные о более высоком индексе фиброза FIB-4 согласуются с результатами вышеперечисленных исследований.

В некоторых научных работах авторы используют в качестве оценки уровня стеатоза и фиброза эластометрию печени. D. Niederseer и соавт. пришли к выводу, что показатель Framingham risk score был самым высоким у пациентов со значительным фиброзом по результатам эластометрии печени (F3–4) [17]. В нашем исследовании в качестве оценки фиброза использовали эластометрию, по результатам которой были получены увеличение уровня фиброза и стеатоза в группе пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ. С учетом пандемического роста НАЖБП и его связи с кардиоваскулярным риском вопрос о том, как правильно курировать пациентов с коморбидным течением ССЗ и НАЖБП с целью уменьшения неблагоприятных рисков, является своевременным и весьма актуальным. Одним из главных прогностических факторов таких рисков у этой категории пациентов является фиброз печени. Кроме того, перспективным является оценка состояния микробиоты и эпителиальной проницаемости. В нескольких исследованиях уже был показан вклад модуляции микрофлоры в прогрессирование и развитие НАЖБП и нескольких ССЗ [4, 18]. О.М. Hendy и соавт. в своем исследовании показали, что повышение уровня зонулина в сыворотке у пациентов с НАЖБП имеет положительную



корреляцию с НАСГ, что указывает на возможную роль в патогенезе возникновения и прогрессирования НАЖБП [19]. Кроме того, повышенный уровень зонулина в кале может быть ассоциирован с формированием и прогрессированием фиброза печени при НАЖБП [20].

Лептин – наиболее изученный представитель семейства адипокинов, играющий ключевую роль в регуляции аппетита и массы тела. В исследованиях на мышиных моделях высокий уровень лептина в плазме крови ассоциировался со стеатогепатитом и фиброзом печени, а следовательно, с прогрессированием жировой болезни печени [21, 22]. Другие исследователи опубликовали схожие результаты, утверждая, что уровень лептина у пациентов с НАЖБП значительно повышен [23]. По данным некоторых авторов, гиперлептинемия и лептинорезистентность ассоциированы с более тяжелым течением НАЖБП и развитием фиброза [24]. Лептин потенцирует бета-окисление жирных кислот и обладает профиброгенным действием, что ассоциировано с увеличением образования трансформирующего фактора роста бета и проколлагена первого типа, увеличением пролиферации эндотелиоцитов и продукции ими активных форм кислорода. Кроме того, лептин уменьшает уровень липопротеинов высокой плотности, то есть способствует развитию дислипидемии [25].

Это особенно важно в аспекте коморбидности НАЖБП и ССЗ. В нашем исследовании зафиксирован более высокий индекс лептинорезистентности у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ.

Заключение

Для пациентов с НАЖБП характерна высокая распространенность нарушений ритма (пароксизм, экстрасистолия), постинфарктного кардиосклероза, хронической СН. Самой часто встречающейся патологией является артериальная гипертензия. Желчнокаменная болезнь и сахарный диабет второго типа часто встречаются у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ. Риск коморбидной патологии и ССЗ увеличивается с возрастом. Увеличение риска развития ССЗ при НАЖБП отмечается у пациентов с более высоким ИМТ. Формирование прогрессирующих стадий фиброза печени у этой группы пациентов ассоциировано с феноменом лептинорезистентности. ●

*Работа подготовлена в рамках гранта
Российского научного фонда № 22-75-00014
(соглашение № 22-75-00014 от 27 июля 2022 года),
<https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Estes C., Razavi H., Loomba R., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 123–133.
2. Kasper P, Martin A., Lang S., et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin. Res. Cardiol.* 2021; 110: 921–937.
3. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73: 948–963.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (4): 104–140.
5. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (2): 6–69.
6. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (24): 54–63.
7. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 7–44.
8. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78 (6): 1966–1986.
9. Zhou X.D., Cai J., Targher G., et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 270.
10. Alon L., Corica B., Raparelli V., et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2022; 29 (6): 938–946.
11. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61: 1547–1554.
12. Li M., Wang H., Zhang X.J., et al. NAFLD: an emerging causal factor for cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)*. 2023; 38 (6): 0.



13. Van den Berg E.H., Wolters A.A.B., Dullaart R.P.F., et al. Prescription of statins in suspected non-alcoholic fatty liver disease and high cardiovascular risk, a population-based study. *Liver Int.* 2019; 39 (7): 1343–1354.
14. Cho Y.K., Kim M., Kim Y.J., et al. Predictive value of the Framingham steatosis index for cardiovascular risk: a nationwide population-based cohort study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10: 1163052.
15. Yan Z., Liu Y., Li W., et al. Liver fibrosis scores and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52 (11): e13855.
16. Zhang P., Dong X., Zhang W., et al. Metabolic-associated fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2023; 47 (1): 102063.
17. Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large Austrian screening cohort. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (4): 1065.
18. Tang W.H.W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73: 2089–2105.
19. Hendy O.M., Elsabaawy M.M., Aref M.M., et al. Evaluation of circulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *APMIS.* 2017; 125 (7): 607–613.
20. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023; 12 (2): 46–54.
21. Martínez-Uña M., López-Mancheño Y., Diéguez C., et al. Unraveling the role of leptin in liver function and its relationship with liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (24): 9368.
22. Jiménez-Cortegana C., García-Galey A., Tami M., et al. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines.* 2021; 9: 762.
23. Wree A., Kahraman A., Gerken G., Canbay A. Obesity affects the liver – the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion.* 2011; 83 (1–2): 124–133.
24. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; (7): 43–51.
25. Hyogo H., Roy S., Cohen D.E. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6J ob/ob mice. *J. Lipid Res.* 2003; 44 (6): 1232–1240.

Structure of Cardiovascular Comorbidity in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

M.I. Syrovenko^{1,2}, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS¹, T.S. Krolevets, PhD^{1,2}

¹ Omsk State Medical University

² Clinical Cardiological Dispensary, Omsk

Contact person: Maria I. Syrovenko, mariapli@yandex.ru

Purpose of the study – to optimise patient management, to assess the pattern of cardiovascular comorbidity in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods. An open comparative study with the formation of a cohort of 126 patients with NAFLD with different stages of liver fibrosis was conducted. The sample was divided into two groups: group-1 included 97 patients with comorbid course of cardiovascular diseases and group-2 – 29 patients without it. Complaints, medical and life history, examination, general laboratory tests and hormonal status, liver elastometry to assess the severity of fibrosis were collected. Work with the study data and graphical analysis was carried out using Microsoft office 2019 software package statistical analysis using Statistica 12.0 (StatSoft Inc, USA).

Results. In group-1, arterial hypertension was detected in 90 patients (92.78%), atrial fibrillation in 6 patients (6.19%), other rhythm disturbances (paroxysm, extrasystole in 27 patients (27.84%), postinfarction cardiosclerosis in 15 patients (15.46%), and stage I chronic heart failure in 14 patients (14.43%). FIB-4 fibrosis index ($U = -2.62$; $p < 0.01$), and FLI leptin/ObR ($U = 3.77$; $p < 0.01$) were statistically higher for patients with comorbid course of CHF. A positive correlation of moderate degree in trimethylamine-N-oxide and zonulin levels in faeces was recorded ($r_s = 0.37$). In patients with comorbid course, the prevalence of steatosis ($Z = -4.22$, $p < 0.01$) and fibrosis ($Z = -2.44$, $p < 0.01$) stage was statistically significantly higher in patients with comorbid course than in patients without SWD according to the results of transient elastometry.

Conclusions. The most common cardiovascular pathology in patients with NAFLD is arterial hypertension. Progressive stages of liver fibrosis in this group are associated with the phenomenon of leptin resistance. The syndrome of increased intestinal permeability is a possible mechanism influencing the formation of cardiovascular comorbidity.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, fibrosis, leptin, adiponectin, leptin resistance



¹ Центр социальной экономики, Москва

² Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

³ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Москва

⁴ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы

Медико-экономическая эффективность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов пациентам с болезнью Крона на примере города Москвы

Р.О. Древаль¹, А.Н. Заботина¹, О.В. Князев, д.м.н., проф.^{2, 3},
К.А. Никольская, к.м.н.^{2, 4}

Адрес для переписки: Руслан Орестович Древаль, Ruslan.dreval@yandex.ru

Для цитирования: Древаль Р.О., Заботина А.Н., Князев О.В., Никольская К.А. Медико-экономическая эффективность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов пациентам с болезнью Крона на примере города Москвы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-24-29

Цель – изучить медико-экономические перспективы для региональной системы здравоохранения раннего и достаточного обеспечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) пациентов с болезнью Крона (БК).

Материал и методы. Проанализированы сведения 2484 пациентов с БК в г. Москве в контексте социально-демографических данных, нарушения трудоспособности, получения специализированной медицинской помощи и схем терапии. Собраны данные по эффективности терапии ГИБП на основании опубликованных результатов клинических исследований и оценок профильных экспертов. Подготовлена математическая модель, основанная на прямых и косвенных затратах, позволяющая оценить экономическую эффективность возврата молодой, потенциально трудоспособной части пациентов с БК с нарушениями трудоспособности к социально-экономической активности благодаря раннему назначению ГИБП на примере г. Москвы.

Результаты. Актуальное совокупное экономическое бремя (ЭБ) БК в Москве в 2023 г. оценивается в 3,4 млрд руб. за год на популяцию, или 1,4 млн руб. усредненно на одного пациента, при этом треть (1,1 млрд руб.) приходится на прямые и две трети (2,3 млрд руб.) – на косвенные затраты. Оптимальная доля обеспечения ГИБП с учетом частоты тяжелого течения БК – 33% от популяции. Стратегия раннего назначения ГИБП позволяет получить социально-экономический эффект через год после старта терапии, суммарное снижение ЭБ за пять лет составит 32%, или 4,7 млрд руб. по сравнению с ЭБ текущих схем терапии. В случае стандартного назначения ГИБП экономическая эффективность достигается на втором году после выбора целевого уровня обеспечения, позволяет за пять лет сэкономить 14% расходов, или 1,7 млрд руб. по сравнению с ЭБ текущих схем терапии.

Заключение. Обеспечение больных БК ГИБП является перспективным направлением совершенствования оказания медицинской помощи, способствует удержанию/возвращению трудоспособности значительного количества молодой рабочей силы, является экономически выгодным. Раннее назначение ГИБП дает более выраженный социально-экономический эффект по сравнению со стандартным назначением.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, эпидемиология, трудоспособность, генно-инженерные биологические препараты, экономическое бремя, социальное бремя



Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, в ряде случаев гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений; может охватывать все отделы пищеварительного тракта. Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на желудочно-кишечном тракте [1].

Эпидемиологические данные по распространенности БК в Российской Федерации ограничены. По данным зарубежных исследований, заболеваемость БК составляет в среднем 0,3–20,2 (и до 322) на 100 тыс. человек [2]. Согласно данным последнего исследования Национального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), на территории РФ более половины пациентов с ВЗК составляют молодые люди в возрастных категориях 21–30 и 31–40 лет; средний возраст пациентов с БК – 38,5 лет [3]. Средний возраст манифестации БК – 34,2 года, что соответствует общемировым тенденциям [4].

БК является хроническим прогрессирующим инвалидизирующим заболеванием, поражающим людей трудоспособного возраста, что определяет его социальную значимость. Распространенность по сравнению с другими гастроэнтерологическими заболеваниями невысока, при этом БК занимает лидирующее место по тяжести течения, частоте возникновения осложнений, необходимости в оперативных вмешательствах, а также частоте инвалидизации и других нарушений трудоспособности, что неблагоприятно сказывается на системе здравоохранения и экономике региона [1].

Схемы лекарственной терапии БК основаны на утвержденных стандартах медицинской помощи (специализированный приказ Министерства здравоохранения РФ от 14.02.2022 № 76н) и определяются тяжестью течения, распространенностью поражения пищеварительной системы, внекишечными проявлениями заболевания и уровнем ответа на проведенную терапию.

Целями терапии при БК в рамках современной концепции «лечение до достижения цели» (treat to target) являются стойкая ремиссия, предупреждение необратимых повреждений структур стенки кишки на ранних стадиях заболевания или их прогрессирования на поздних стадиях, повышение продолжительности и качества жизни пациентов [5]. Основные группы лекарственных препаратов, используемых в терапии БК [2]:

- препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – как для индукции, так и для поддержания ремиссии. На сегодняшний день эффективность 5-АСК не имеет достаточной доказательной базы;
- глюкокортикостероиды (ГКС) – только для индукции ремиссии. Системные (преднизолон, метилпреднизолон) и топические (будесонид) ГКС, в том числе препараты для местного применения, имеют множественные побочные эффекты;
- иммунодепрессанты (в стандарт входит только азатиоприн) – только для поддержания ремиссии. Требуют длительного приема, в основном комбини-

руются с ГКС, демонстрируют высокую частоту побочных эффектов;

- генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – для индукции и поддержания ремиссии. Являются эффективными, но при этом дорогостоящими, что определяет необходимость внимательного отбора пациентов на основании комплекса данных о течении заболевания.

В настоящее время выделяют два подхода к использованию ГИБП [2, 6]:

- step-up – сначала последовательно назначают препараты базисной линии (5-АСК, ГКС, иммуносупрессоры) и только при их последовательной неэффективности – ГИБП;
- top-down, при котором ГИБП назначают при среднетяжелой и тяжелой формах и высокой активности заболевания сразу, без предшествующей базисной терапии (до полугода от постановки диагноза, после первой безрезультатной попытки использования базисной терапии).

Исследователи обозначают две взаимодополняющие особенности раннего назначения ГИБП [7–10]:

- 1) по результатам ряда исследований, эффективность ГИБП может быть выше при раннем назначении по сравнению со стандартным (после базисных схем). Это может определяться патогенетическими особенностями заболевания в дебюте и по мере его развития. Обнаружено, что интерлейкин (ИЛ) 12 и интерферон-гамма избыточно продуцируются в кишечнике именно на ранней стадии болезни, что может аргументировать выбор ГИБП на ранней стадии;
- 2) раннее назначение ГИБП, как наиболее эффективный подход к терапии БК на сегодняшний день, позволяет в достаточном короткое сроки достичь контроля за течением заболевания и существенно повысить вероятность избежать рисков развития жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений по сравнению со стандартным назначением.

Для терапии среднетяжелых и тяжелых случаев БК в России (по состоянию на конец 2023 г.) зарегистрированы следующие молекулы ГИБП: 1) ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) – адалимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол; 2) селективные иммунодепрессанты – ведолизумаб; 3) ингибиторы ИЛ-12/23 – устекинумаб. Наравне с ГИБП в терапии БК используется представитель класса таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов – ингибитор янус-киназа (упадацитиниб).

Материал и методы

Социальный и экономический эффекты от вариаций схем терапии БК были рассчитаны с помощью методов математического моделирования. Модель основана на актуальном стандарте предоставления медицинской помощи в условиях стационара и амбулаторно (приказ Министерства здравоохранения РФ от 14.02.2022 № 76н), данных о пациентском пуле больных БК в г. Москве, структуре обеспечения лекарственными средствами, официальных данных регистра лекарст-



венных средств, опубликованных данных об эффективности ГИБП при терапии БК, публикациях статистических учреждений и экспертных оценках.

Модель включает независимые эпидемиологические переменные (количество пациентов в г. Москве, данные о возрасте больных, продолжительности временной утраты трудоспособности (ВУТ), частоте госпитализаций и амбулаторных визитов, инвалидизации пациентов, охват разными схемами терапии, в том числе ГИБП; источники – статистика регистра ВЗК, оценки и опыт ведущих экспертов и организаторов здравоохранения, главных внештатных специалистов (гастроэнтерологов) федерального и регионального уровней) и социально-экономические переменные (численность занятых в экономике, объем валового регионального продукта (ВРП) г. Москвы, средняя заработная плата, нормативы оплаты ВУТ, выплаты по инвалидности; источники – официальные публикации Росстата и Социального фонда РФ).

Экономическое бремя (ЭБ) в рамках модели определяли как сумму прямых затрат (стоимость лекарственной терапии (базисной линии и ГИБП) в стационарных и амбулаторных условиях, оплата труда медицинского персонала, страховые начисления на фонд оплаты труда медицинского персонала, прочие расходы медицинских учреждений при терапии пациентов с БК) и косвенных финансовых затрат (недополученный ВРП, оплата листов ВУТ, выплаты по инвалидности).

ЭБ рассчитывали для трех вариантов терапии пациентов с БК:

- ЭБ при схеме терапии за 2023 г., с текущим уровнем назначения ГИБП;
- ЭБ и влияние на бюджет схемы терапии с ранним назначением ГИБП по показаниям – во временной промежуток до полугода после постановки диагноза за тяжелой или среднетяжелой формы заболевания, без длительной терапии базисными препаратами. Целевой уровень назначения ГИБП устанавливали исходя из реальной потребности пациентской популяции;
- ЭБ и влияние на бюджет схемы терапии со стандартным назначением ГИБП – во временной промежуток от полугода после постановки диагноза, при последовательной неэффективности нескольких линий базисной терапии. Целевой уровень назначения ГИБП устанавливали исходя из реальной потребности пациентской популяции.

Эффективность схем по времени назначения выстраивали по трем векторам, определяющим уровень восстановления трудоспособности и дееспособности пациентов:

- 1) доля снижения инвалидизации в процентах на общий период пять лет;
- 2) доля снижения ВУТ в процентах на общий период пять лет;
- 3) доля снижения частоты госпитализаций в процентах на общий период пять лет.

Особенности течения БК недостаточно изучены, поэтому в модели использовали ряд допущений, основанных на экспертных оценках и/или научных публикациях:

1. Существенные характеристики пациента пула БК возможно оценить на базе официальных источников и оценок профильных экспертов – распространенность, структура применяемых лекарственных препаратов, частота получения медицинских услуг.
 2. На основе структуры применяемых ГИБП и схемы вероятных дозировок возможно установить численность пациентов по каждому международному непатентованному названию (МНН).
 3. В предыдущих фармакоэкономических исследованиях ВЗК в России было установлено, что целевой уровень обеспечения ГИБП для популяции пациентов с БК с целью минимизации ограничения трудо- и дееспособности составляет 33% [11].
 4. Эффективность раннего и стандартного назначения ГИБП оценивали по доступным описаниям результатов сравнительных исследований [8].
 5. Эффективность терапии ГИБП на временной горизонт пять лет можно условно разделить на пропорциональные интервалы, то есть эффективность проявляется постоянно и достаточно равномерно.
 6. Эффективность ГИБП в разных режимах назначения на сегодняшний день только исследуется; существуют данные, позволяющие ориентироваться на более высокую эффективность раннего назначения ГИБП, чем использовано в модели, однако полномасштабные исследования продолжаются.
- В настоящее время оплата применения ГИБП и СИ возможны с использованием трех каналов финансирования, в частности в рамках системы ОМС по КСГ, и в рамках региональной и федеральной льгот, если больные попадают в соответствующие льготные категории. Модель расчета экономического эффекта новой стратегии ГИБП учитывает увеличение расходов на терапию,

Таблица 1. Расчетное количество введений ГИБП на пул пациентов с БК и расчетная численность пациентов на ГИБП в г. Москве в 2023 г.

МНН	Введений в год на популяцию, среднее за два года	Среднее в год на пациента, введений	Расчетная численность пациентов, чел.	
			стационарно	амбулаторно
Адалimumаб	3510	26	120	30
Ведолизумаб	623	7	78	22
Инфликсимаб	1323	8	150	30
Устекинумаб	505	5	90	22
Цертолизумаба пэгол	2307	14	150	42
Упадацитиниб*	30	2	18	3

* Считаются визиты в медицинское учреждение в год, контроль.



при этом остальные статьи расходов снижаются начиная с первого года в связи с уменьшением длительности ВУТ, количества госпитализаций и инвалидизации.

Результаты

Популяция пациентов с БК, находящихся под динамическим наблюдением, в г. Москве составляет 2484 человека; пациентская активность – 2221 стационарный визит в год и 6548 амбулаторных визитов; средняя продолжительность ВУТ, связанная с госпитализациями и/или больничными, – 44,7 дня в год на человека; среднее количество госпитализаций – 0,88 в год на человека; доля инвалидов – 45%, из них более 80% составляют инвалиды III группы.

Текущая потенциальная обеспеченность ГИБП для пациентской популяции БК в Москве (табл. 1): 681 пациент (606 начинают и/или продолжают первый/второй год в стационаре и 149 – продолжают первый год после стационара или проходят второй год амбулаторно, группы пересекаются), что составляет 27,4% популяции.

По результатам анализа структуры обеспечения ГИБП пациентов с БК в московских медицинских учреждениях, в расчете по предельной стоимости МНН в Государственном реестре лекарственных средств и курсовым дозам согласно инструкциям к препаратам, расчетная средневзвешенная стоимость первого года терапии ГИБП пациентов с БК по всем препаратам составляет 802 653 руб., второго года – 640 182 руб. Итоговая средневзвешенная стоимость года по соотношению первого-второго года – 720 952 руб. В табл. 2 представлена информация о средней стоимости годового курса в разрезе молекул ГИБП.

Актуальное ЭБ БК в Москве в 2023 г. оценивается в 3,4 млрд руб. за год на популяцию, или 1,4 млн руб. усредненно на одного пациента (табл. 3). Соотношение прямых и косвенных затрат составляет примерно один к двум: 1,1 млрд руб. – прямые затраты (438,6 тыс. руб. на пациента), 2,3 млрд руб. – косвенные затраты (912,9 тыс. руб. на пациента); бремя на душу населения – 257 руб.

Более половины затрат в структуре ЭБ (55%) приходится на недополученный ВРП вследствие снижения трудоспособности пациентов, что обусловлено огромным ВРП Москвы и соответственной значимостью вклада каждого условного среднего трудоспособного жителя. Доля лекарственной терапии относительно невысока – 14,9%, а непосредственно доля ГИБП в структуре ЭБ – 13,2% (443 млн руб. в год).

Целевое значение обеспечения ГИБП при БК – 33% от популяции. При стратегии раннего назначения ГИБП снижение ЭБ проявится в первый год (табл. 4); снизятся затраты на остальную лекарственную терапию и медицинские услуги, а также все компоненты косвенных затрат, суммарная разница составит 361 млн руб. ЭБ пятого года раннего назначения ГИБП составит 35% от ЭБ нулевого года; экономия на затратах достигнет 2,2 млрд руб. в пятый год по сравнению с уровнем текущих расходов. Суммарное снижение ЭБ составит 4,7 млрд руб. за пять лет (рисунок).

Таблица 2. Средневзвешенная стоимость годового курса ГИБП с НДС на пациента в г. Москве в 2023 г., руб.

Тип	МНН	Первый год	Второй год
ФНО	Адалimumаб	558 910	484 388
СИД	Ведолизумаб	759 620	759 620
ФНО	Инфликсимаб	696 648	522 486
Ин-ИЛ	Устекинумаб	1 439 749	863 850
ФНО	Цертолизумаба пэгол	698 482	648 590
Ин-Як	Упадацитиниб	939 576	731 227
Средняя стоимость года ГИБП-терапии БК			
Средневзвешенная стоимость первого года			802 653
Средневзвешенная стоимость второго года			640 182

Примечание. ФНО – ингибитор фактора некроза опухолей; СИД – селективный иммунодепрессант; Ин-Ил – ингибитор интерлейкина; Ин-Як – ингибитор янус-киназы.

Таблица 3. Структура ЭБ БК в г. Москве в 2023 г., руб.

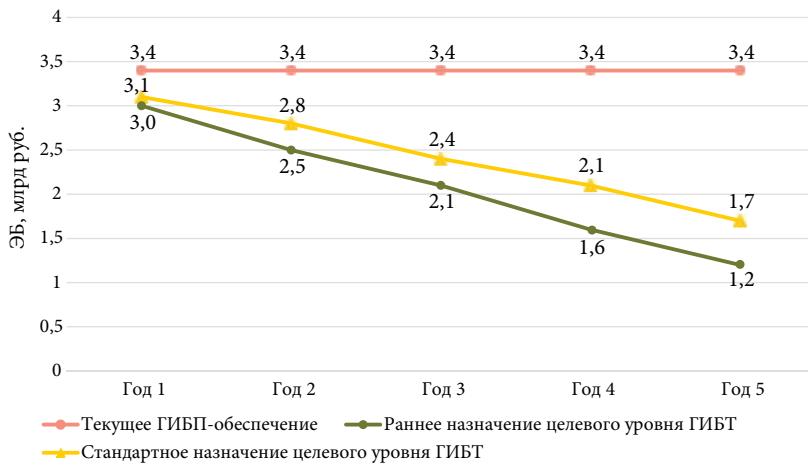
Прямые затраты	На пациента	На популяцию
Расходы на ГИБП-терапию	178 326	442 962 628
Расходы на остальную лекарственную терапию	22 729	56 458 969
Расходы на оплату труда персонала МУ	198 953	494 199 947
Прочие расходы МУ	38 593	95 865 290
Сумма прямых затрат	438 602	1 089 486 833
Косвенные затраты	На пациента	На популяцию
Недополученный ВРП	751 764	1 867 382 130
Оплата листов ВУТ	122 046	303 161 297
Выплаты при инвалидизации	39 085	97 087 339
Сумма косвенных затрат	912 895	2 267 630 766
Сумма общих затрат	1 351 497	3 357 117 599
Бремя на душу населения, руб.	257	

Примечание. МУ – медицинское учреждение.

Таблица 4. ЭБ БК г. Москве с целевым уровнем ГИБП и ранним назначением ГИБП

Затраты	Текущая схема, нулевой год	Раннее назначение ГИБП, первый год
Получают ГИБП в круглосуточном стационаре, %	21,9	26,4
Получают ГИБП в дневном стационаре, %	0,0	0,0
Получают ГИБП амбулаторно, %	5,5	6,6
Расходы на ГИБП-терапию, руб.	442 962 628	519 864 452
Расходы на остальную лекарственную терапию, руб.	56 458 969	33 924 948
Остальные расходы на терапию, руб.	95 865 290	81 485 496
Расходы на оплату труда, руб.	494 199 947	421 312 477
Сумма прямых затрат	1 089 486 833	1 056 587 373
Недополученный ВРП, руб.	1 867 382 130	1 595 848 494
Оплата листов ВУТ, руб.	303 161 297	260 718 715
Выплаты при инвалидизации, руб.	97 087 339	82 524 238
Сумма косвенных затрат, руб.	2 267 630 766	1 939 091 447
Общая сумма затрат, руб.	3 357 117 599	2 995 678 820
Дельта между первым и нулевым годом, руб.		-361 438 778

В случае стандартного назначения ГИБП (табл. 5) экономическая эффективность достигается на втором году после выбора целевого уровня обеспечения и составля-



Динамика экономического бремени БК г. Москвы на протяжении пяти лет при вариантах назначения ГИБП, млрд руб.

Таблица 5. ЭБ БК в г. Москве с целевым уровнем ГИБП и стандартным назначением ГИБП в первый год

Затраты	Текущая схема, нулевой год	Стандартное назначение ГИБП, первый год
Получают ГИБП в круглосуточном стационаре, %	21,9	26,4
Получают ГИБП в дневном стационаре, %	0,0	0,0
Получают ГИБП амбулаторно, %	5,5	6,6
Расходы на ГИБП-терапию, руб.	442 962 628	519 864 452
Расходы на остальную лекарственную терапию, руб.	56 458 969	50 722 571
Остальные расходы на терапию, руб.	95 865 290	85 320 108
Расходы на оплату труда, руб.	494 199 947	441 080 475
Сумма прямых затрат, руб.	1 089 486 833	1 096 987 605
Неполученный ВРП, руб.	1 867 382 130	1 670 543 779
Оплата листов ВУТ, руб.	303 161 297	272 845 167
Выплаты при инвалидизации, руб.	97 087 339	86 407 731
Сумма косвенных затрат, руб.	2 267 630 766	2 029 796 678
Общая сумма затрат, руб.	3 357 117 599	3 126 784 283
Дельта между первым и нулевым годом, руб.		-230 333 316
Дельта между обычной и ранней ГИБП-терапией, руб.		131 105 462

от 18 до 48% по сравнению с текущей схемой, постепенно превышая расходы схемы раннего назначения ГИБП с 4 до 48%. В случае стандартного назначения ГИБП экономия за пять лет составила 3,0 млрд руб., что на 1,7 млрд руб. меньше, чем экономия при раннем назначении ГИБП.

Литература

- Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Веселов А.В. и др. Фармакоэкономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов, используемых в терапии болезни Крона, в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика. 2020; 8 (2): 6–16.
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023; 22 (3): 10–49.

Обсуждение

На сегодняшний день лечение ВЗК, таких как БК, представляется актуальной проблемой современной клинической медицины. Перед практикующими специалистами и исследователями до сих пор остается много вопросов в отношении такого заболевания, как БК, а именно: причины и патогенез, недостаточная эффективность существующих терапевтических подходов, частое развитие утраты эффективности лечения, множественные побочные эффекты терапии [2].

Появление класса препаратов ГИБП и подтвержденная эффективность данных лекарственных средств при БК, возможность их применения как для индукции, так и для поддержания ремиссии создают основу для возможности раннего назначения ГИБП как наиболее действенного на сегодняшний день способа достижения контроля над течением заболевания.

По оценкам профильных практикующих специалистов в области терапии ВЗК, в последние годы оптимальной тактикой для снижения рисков инвалидизации и других нарушений трудоспособности пациентов считается раннее назначение ГИБП (до полугода после постановки диагноза) пациентам с БК при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания, его высокой активности, недостаточном эффекте базисной терапии препаратами 5-АСК, цитостатиками и/или ГКС, высоком риске прогрессирования, наличии осложнений или факторов неблагоприятного прогноза. ГИБП показывают наибольшую эффективность в достижении ремиссии, снижении или остановке прогрессирования заболевания, уменьшении рисков инвалидизации и повышении качества жизни пациентов с БК.

По результатам проведенного исследования удалось оценить потенциальное влияние на бюджет региона альтернативных схем назначения ГИБП при среднетяжелой и тяжелой форме БК и продемонстрировать ожидаемые преимущества в виде снижения социального бремени и ЭБ в варианте раннего назначения ГИБП.

Заключение

Новая модель и расчеты призваны актуализировать высокую эпидемиологическую и социально-экономическую значимость БК в России, обозначить проблематику оказания медицинской помощи в разрезе назначения ГИБП, стать аргументом в пользу развития нормативной базы в области льготного обеспечения лекарственными препаратами по ВЗК и регулирования схем назначения ГИБП. ●



3. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального регистра. Колопроктология. 2023; 22 (1): 65–82.
4. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.И. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 445–463.
5. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (6): 29–39.
6. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 422–436.
7. Berg D.R., Colombel J.-F., Ungaro R. The Role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis. 2019; 25 (12): 1896–1905.
8. Schreiber S., Reinisch W., Colombel J.F., et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. J. Crohns Colitis. 2013; 7 (3): 213–221.
9. Kugathasan S., Saubermann L.J., Smith L., et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. Gut. 2007; 56 (12): 1696–1705.
10. Zorzi F., Monteleone I., Sarra M., et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease. PLoS One. 2013; 8 (1): e54562.
11. Веселов А.В., Белоусова Е.А., Бакулин И.Г. и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28 (спецвыпуск): 1137–1145.

Medical and Economic Effectiveness of Early Prescription of Biologics for Patients with Crohn's Disease on the Example of the Moscow Patients

R.O. Dreval¹, A.N. Zobotina¹, O.V. Knyazev, PhD, Prof.^{2,3}, K.A. Nikolskaya, PhD^{2,4}

¹ Center of Social Economy Non-commercial Partnership, Moscow

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ N.N. Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Moscow

⁴ Scientific Research Institute of the Organization of Health Care and Medical Management, Moscow

Contact person: Ruslan O. Dreval, Ruslan.dreval@yandex.ru

Objective – to study medical and economic perspectives for the regional healthcare system of early and sufficient prescription of genetically engineered biologic drugs (GEBDs) for the Crohn's disease (CD) patients in need.

Material and methods. Data of 2484 CD Moscow patients were analyzed for social and demographic parameters, disability features, specialized medical care and therapy received. Data on GEBD effectiveness were gathered on the base of published results of clinical trials and relevant experts' assessments. The variative mathematical model was developed, based on direct and indirect costs, which illustrates economic effectiveness of return of young, potentially able-bodied part of CD patients' pool with disabilities to social and economic activities due to early prescription of GEBD on the example of Moscow patients.

Results. Current cumulative economic burden (EB) of CD in Moscow in 2023 is estimated 3.4 bln rubles yearly for the patients' population, or 1.4 mln rubles per patients on average, with one third to direct costs (1.1 bln rubles) and two thirds to indirect (2.3 bln rubles). The optimal share of GEBD prescription, according to the frequency of severe course of the disease, is 33% of the patients' population. The early prescription strategy provides social and economic effect in a year from the therapy start, the summary decrease of economic burden in five years approaches 32% or 4.7 bln rubles in comparison to the EB of the current therapy schemes. In case of standard prescription of GEBD economic efficiency manifests after two years of therapy at the optimal level of GEBD supply and allows to save 14% or 1.7 bln rubles in five years.

Conclusion. GEBD supply for CD patients is a promising method of healthcare system improvement, provides comeback of ability to work of considerable part of young workforce, so is economically reasonable. Early prescription of GEBD results in stronger social and economic effect comparing to standard prescription.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, epidemiology, disability, genetically engineered biologic drugs, biologics, GEBDs, DMARDs, economic burden, social burden

¹ Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Омский
государственный
медицинский
университет

Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 2: редкие формы гастрита, гастрит и микробиота желудка, эпидемиология гастрита и связанных с ним предопухолевых и опухолевых изменений

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, С.И. Мозговой, д.м.н., проф.⁴,
М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН⁴, О.В. Гаус, к.м.н.⁴,
И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН²

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 2: редкие формы гастрита, гастрит и микробиота желудка, эпидемиология гастрита и связанных с ним предопухолевых и опухолевых изменений. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 30–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-30-41

В рамках работы Международной группы по изучению гастрита в клинической практике (Real-World Gastritis Initiative – RE.GA.IN.) были рассмотрены актуальные вопросы, начиная с пересмотра определения заболевания и заканчивая клинической диагностикой и оценкой прогноза. В междисциплинарном консенсусе RE.GA.IN. приняли участие признанные специалисты-эксперты по гастриту с пяти континентов. После оживленных дебатов по наиболее спорным аспектам участники консенсуса RE.GA.IN. суммировали существующие научные сведения, чтобы выработать ориентированные на ведение пациента ключевые положения с позиций доказательной медицины, призванные помочь врачам-специалистам в их повседневной клинической практике. В данной статье представлены положения консенсуса RE.GA.IN. относительно редких форм гастрита, микробиоты желудка в условиях воспаления слизистой оболочки желудка, эпидемиологии гастрита и связанных с ними предопухолевых и опухолевых изменений, отражен взгляд на использование искусственного интеллекта при ведении пациентов с гастритом.

Ключевые слова: редкие формы гастрита, гастрит и микробиота желудка, эпидемиология гастрита и связанных с ним предопухолевых и опухолевых изменений

В данной статье представлены положения консенсуса RE.GA.IN. относительно редких форм гастрита, микробиоты желудка в условиях воспаления слизистой оболочки желудка, эпидемиологии гастрита и связанных с ним предопухолевых и опухолевых изменений, использования

искусственного интеллекта при ведении пациентов с гастритом [1]. Обзор положений консенсуса RE.GA.IN., отражающих современное представление о базовых определениях, *Helicobacter pylori*-ассоциированном и аутоиммунном гастрите, был опубликован ранее [2].

В консенсусе RE.GA.IN. градация голосования экспертов по положениям включала четыре уровня: 1) полное согласие; 2) согласие с незначительными возражениями; 3) несогласие; 4) полное несогласие. Первые два уровня были в итоге объединены как отражение согласия, в то время как последние два уровня рассматривались как несогласие. Положение считалось одобренным консенсусом, если $\geq 80\%$ голосов отражали согласие.

Исходя из типа исследований, уровни доказательности и степень рекомендации для разработки клинических практических рекомендаций основывались на системе GRADE, которая учитывает качество доказательства и силу рекомендаций следующим образом.

Качество доказательства:

- А – высокое качество: маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта;
- В – умеренное качество: маловероятно, что дальнейшие исследования окажут существенное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и смогут изменить оценку;
- С – низкое качество: дальнейшие исследования с большой вероятностью окажут существенное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта, что, скорее всего, изменит оценку;
- D – очень низкое качество: любая оценка эффекта очень неопределенна.

Сила рекомендации:

- 1) сильная рекомендация;
- 2) слабая рекомендация.

2.6. Редкие формы гастрита

Подробное описание характерных признаков редких форм гастрита не являлось приоритетом настоящего консенсуса. В ходе работы экспертной группы подчеркивалась необходимость дальнейшего накопления данных и своевременного анализа последних исследований [1]. Неопределенный этиопатогенетический профиль редких форм гастрита не позволяет проводить специфическую этиологическую терапию. Из-за низкой распространенности и минимального риска развития рака желудка либо отсутствия такового клиническая значимость этих заболеваний остается низкой. Заметным исключением является гастрит, вызванный вирусом Эпштейна – Барр (EBV), который ассоциирован с развитием специфического подтипа рака желудка с уникальными геномными абберациями и клинико-морфологическими особенностями [3].

2.6.1. Существует несколько установленных, а также предполагаемых факторов риска развития Helicobacter pylori-негативного гастрита (уровень согласия: полное согласие – 52%, согласие с незначительными возражениями – 36%, качество доказательств – С, сила рекомендации – 2).

Комментарий

Существует несколько возможных этиологических факторов хронического *H. pylori*-негативного га-

стрита, такие как лекарственные препараты, химическое повреждение, радиация, аутоиммунный гастрит, другие инфекции (например, EBV, цитомегаловирус, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Herpes simplex virus*) или иммуноопосредованные заболевания (например, лимфоцитарный гастрит, болезнь Крона).

Исследования этиологической роли «не-*H. pylori*» бактерий рода *Helicobacter* (non-*Helicobacter pylori Helicobacter species* – ННРН), передающихся человеку от свиней, собак и кошачьих, показали, что распространенность инфекций, вызванных ННРН, составляет от 0,2 до 6% в зависимости от методов диагностики и обследуемой популяции. Зоонозы человека, вызванные инфекцией ННРН, ассоциированы с хроническим гастритом, язвенной болезнью, МАЛТ-лимфомой низкой степени злокачественности и раком желудка [4].

2.6.2. Хронические (длительно протекающие) гастриты специфической этиологии встречаются редко и обычно представляют собой фенотипическое проявление заболевания, затрагивающего другие отделы желудочно-кишечного тракта. Это может быть заболевание инфекционной или неинфекционной этиологии, которое отличается от гастрита (уровень согласия: полное согласие – 52%, согласие с незначительными возражениями – 48%, качество доказательств – С, сила рекомендации – 2).

Комментарий

Редкие формы гастрита часто бессимптомные, реже с клиническими проявлениями по типу синдрома диспепсии, могут быть выявлены случайно во время гастродуоденоскопии, проводимой в рамках исследования по поводу имеющихся у пациента желудочно-кишечных симптомов, при наличии системных заболеваний в анамнезе или во время плановых профилактических осмотров [5].

За некоторыми исключениями, наши знания об этих формах гастрита получены из отдельных сообщений и относительно небольших серий наблюдений, а причинно-следственная связь с клиническими симптомами еще не установлена [6]. При оценке этиологии очень важно критически осмыслить различные факторы, включая анамнез пациента, клиническую картину и течение заболевания, наличие или отсутствие симптомов, характер поражения, ограниченное лишь слизистой оболочкой желудка (СОЖ) или же связанное с экстрагастральной патологией, а также ответ на лечение.

2.6.3. Лекарственные препараты могут вызывать как острые самоограничивающиеся, так и длительные существующие поражения СОЖ. Идентификация этиологических агентов основывается главным образом на причинно-следственной (временной) связи с приемом препаратов и в некоторых случаях подтверждается результатами морфоло-

гического исследования (уровень согласия: полное согласие – 52%, согласие с незначительными возражениями – 48%, качество доказательств – С, сила рекомендации – 2).

Комментарий

Клинические проявления лекарственно-индуцированного гастрита (ЛИГ) весьма разнообразны и варьируют от бессимптомного состояния до легкой диспепсии и клинических симптомов тревоги (признаки острого и хронического желудочно-кишечного кровотечения, анемия). Существенными факторами, определяющими выраженность проявлений, являются доза, продолжительность и тип применяемых препаратов. Лекарства могут также вызывать невоспалительные поражения слизистой оболочки (то есть гастропатию). Они представляют собой поражения, которые не входят в спектр гастрита, но упоминаются здесь в связи с их частой встречаемостью; к ним относятся, в частности, полипы кислотопродуцирующих (фундальных) желез, связанные с длительным приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП), и отложения лантана (депозиты), возникающие в результате применения карбоната лантана при лечении гиперфосфатемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью [7, 8].

Ключом к установлению диагноза ЛИГ является хронологическая связь между приемом препарата и появлением клинических, эндоскопических и морфологических изменений, а также исчезновение или значительное уменьшение этих проявлений после отмены препарата [9].

Эндоскопические данные неспецифические и включают эритему, петехии и поражения слизистой оболочки (эрозии и язвы), чаще всего наблюдаемые на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аспирина, пероральных препаратов железа или калия.

При отсутствии коагулопатии рекомендуется проведение биопсии СОЖ в соответствии со стандартным обновленным протоколом Сиднейской системы. Морфологическая оценка может дать результаты, позволяющие связать конкретные виды лекарств с клиническими проявлениями и повреждением СОЖ (табл. 4). Лечение ЛИГ заключается в отмене препарата и применении антисекреторной терапии (H_2 -гистаминоблокаторы, ИПП). При наличии *H. pylori* показана эрадикация, особенно при НПВП/аспирин-индуцированной гастропатии [10]. При гастрите, связанном с ингибиторами иммунных контрольных точек, может потребоваться назначение дополнительной терапии стероидами и инфликсимабом [11, 12].

ЛИГ не прогрессирует при отмене ответственного препарата. Развитие предраковых изменений и рака желудка не было описано при ЛИГ. Интересно, что на фоне применения низких доз аспирина и некоторых НПВП было отмечено снижение риска развития опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта [13].

2.6.4. Некоторые системные заболевания, в том числе иммуноопосредованные, могут быть связаны с повреждением СОЖ (уровень согласия: полное согласие – 58%, согласие с незначительными возражениями – 42%, качество доказательств – С, сила рекомендации – 2).

Комментарий

Для некоторых иммуноопосредованных системных заболеваний, включая системную красную волчанку, склеродермию, синдром Шегрена и IgG4-ассоциированные заболевания, была выявлена ассоциация с поражением желудка и атрофическим гастритом. Пациенты часто не имеют симптомов, и хронический гастрит обнаруживается случайно во время гастроуденоскопии, проводимой по другим показаниям [14, 15].

У пациентов с уреимией симптомы диспепсии встречаются чаще, чем при других системных заболеваниях, а поражение желудка представляет собой геморрагическую гастропатию [16]. Саркоидоз редко поражает желудочно-кишечный тракт, но при его наличии обычно происходит поражение именно желудка. Обнаруживают гранулемы без некроза, без сопутствующего воспаления, пациенты могут предъявлять жалобы на потерю веса и гипоальбуминемию [17, 18]. Мастоцитоз желудка, обычно ассоциированный с инфильтрацией мастоцитами стенки кишечника, часто проявляется болью в животе и диареей [19]. Диагноз основывается на особенностях клинического течения, серологических данных (при иммуноопосредованных системных заболеваниях), эндоскопическом и морфологическом исследовании. Аутоантитела могут быть обнаружены у некоторой части пациентов (до 55%) с системными заболеваниями и *H. pylori*-негативным гастритом. Эндоскопические признаки включают эритему, отек, очаговые петехиальные кровоизлияния, эрозии и язвы. Наиболее распространенные морфологические изменения СОЖ при системных заболеваниях представлены в табл. 5. Опубликованы единичные сообщения о мультифокальной дисплазии низкой степени у пациентов с атрофическим гастритом, связанным с аутоиммунным системным заболеванием [20].

2.6.5. Большинство лимфоэпителиомоподобных карцином желудка этиологически связаны с EBV-инфекцией, в то время как в небольшой группе аденокарцином обнаруживается клональный рост EBV-инфицированных эпителиальных клеток. Отсутствуют убедительные доказательства обнаружения EBV при предраковых изменениях СОЖ (уровень согласия: полное согласие – 80%, согласие с незначительными возражениями – 20%, качество доказательств – С, сила рекомендации – 1).

Комментарий

Этиологическая роль EBV в канцерогенезе желудка до конца не изучена. Предыдущие иссле-

Таблица 4. Характерные особенности ЛИГ, связанного с приемом различных лекарственных препаратов

Этиологический фактор/агент	Клинические проявления	Эндоскопическая картина	Морфологические изменения
НПВП, аспирин	Диспепсический синдром (боль в эпигастральной области, тошнота, изжога, кислая отрыжка). Запор, диарея. Осложнения: кровотечение, перфорация, нарушение проходимости тонкой кишки	Гиперемия антрального отдела, эрозии, язвы с четкими краями, кровотечения; диафрагмоподобные циркулярные структуры тонкой (редко толстой) кишки	Слабый/диффузный мононуклеарный инфильтрат в собственной пластинке СОЖ; эрозии/язвы. Реактивная гастропатия: фовеолярная гиперплазия, снижение уровня слизепродукции, отек слизистой оболочки с эктазией сосудов, пучки гладкомышечных клеток в пределах собственной пластинки СОЖ
Антикоагулянты	Боль в животе, тошнота, диарея; гематемезис/гематохезия. Осложнения: железодефицитная анемия	Гиперемия антрального отдела, петехии. Геморрагическая гастропатия с эрозиями/язвами. Поражения (язвы) Кэмерона	Реактивная гастропатия (см. выше). Эрозии/язвы
Глюкокортикоиды	Диспепсический синдром (боль в эпигастрии, тошнота, тяжесть в эпигастрии, гематемезис, гематохезия). Осложнения: железодефицитная анемия	Единичные/множественные эрозии или язвы. Геморрагические очаги в препилорической области, пилорической области	Эрозии/язвы
Микофенолата мофетил (цитостатики)	Потеря аппетита; тошнота; рвота, боль в животе	Пятнистая эритема, отек слизистой оболочки, эрозии. Гигантские язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (редко)	Гиалиновая дегенерация подслизистого/мышечного слоев. Вакуолизация эпителия, некроз, апоптоз. Воспаление и отек собственной пластинки СОЖ
Ингибиторы точек иммунного контроля	Потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе. Отек слизистой оболочки, эритема без проявлений	Белесоватая фибриноподобная пленка на поверхности слизистой оболочки. Эндоскопия в узком спектре: деструкция желез с сочащимися кровоизлияниями	Картина, напоминающая <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит, вовлекающий в равной степени проксимальный и дистальный отделы желудка. Межэпителиальные лимфоциты, выраженный апоптоз. Гранулематозные поражения с наличием гистиоцитов, нейтрофилов и эозинофилов
Препараты железа	Потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе. Осложнения: железодефицитная анемия	Коричневый/желтый цвет слизистой оболочки. Эритема с эрозиями	Отек слизистой оболочки и коричневый гранулированный пигмент, покрывающий поверхность эпителия и распространяющийся на желудочные ямки. Макрофаги с наличием пигмента в собственной пластинке СОЖ

Таблица 5. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при системных заболеваниях

Заболевание	Характерные морфологические изменения слизистой оболочки желудка
Уремическая гастропатия	Фовеолярная гиперплазия. Многоядерные, вакуолизованные или фрагментированные (фрагментация цитоплазмы) париетальные клетки как результат длительной стероидной терапии и трофических эффектов гипергастринемии. Кальцификаты слизистой оболочки. При наличии <i>H. pylori</i> может наблюдаться сочетание признаков
Мастоцитоз	Инфильтраты слизистой могут быть очаговыми и малозаметными (рекомендуется забор биопсийного материала из нескольких участков). Инфильтрат состоит из небольших (преимущественно субэпителиальных) скоплений округлых клеток среднего размера с бледной эозинофильной цитоплазмой; клеток овоидной и веретеновидной формы со скудной цитоплазмой. Специальные методы исследования, в частности выполнение иммуногистохимического исследования с выявлением CD117, триптазы и CD25, необходимы для распознавания, характеристики и количественной оценки инфильтрата из тучных клеток
IgG4-ассоциированный гастрит	Выраженный плазмцитоз в базальных отделах собственной пластинки СОЖ является отличительной особенностью IgG4-ассоциированного гастрита. Слизистая оболочка тела желудка характеризуется плотным плазмклеточным инфильтратом собственной пластинки
Саркоидоз	Эпителиоидноклеточные гранулемы (болезнь Крона уверенно исключается при выявлении гранулем вне желудочно-кишечного тракта)

дования предполагают причинно-следственную связь между EBV-инфекцией и редким типом карциномы желудка, известной как лимфоэпителиоидоподобная (LEL, lymphoepithelioma-like) карцинома желудка [21, 22]. Распространенность

EBV-позитивности в мире среди больных LEL составляет 90% [23]. По оценкам, от 7,5 до 10% аденокарцином желудка имеют моноклональные эписомы EBV, при этом значительных различий между популяциями не наблюдается [24].

EBV-позитивный рак желудка является наиболее распространенной EBV-злокачественной опухолью во всем мире, примерно 80 000 случаев регистрируется ежегодно [25]. EBV-позитивный рак желудка имеет демографические, клинико-морфологические и молекулярные отличия от EBV-отрицательных опухолей [26]. Вероятность EBV-позитивности опухоли ассоциирована с мужским полом, курением, локализацией не в антральном отделе желудка, диффузным морфологическим типом рака желудка (по Lauren) и развитием после гастрэктомии. EBV-позитивный статус при раке желудка также является благоприятным прогностическим фактором с точки зрения исхода и возможного ответа на терапию [27]. Наличие сходного иммунного ответа на специфические белки *H. pylori* как при EBV-позитивных, так и при EBV-негативных аденокарциномах отражает существенную этиологическую роль *H. pylori* в EBV-позитивном раке желудка [28].

Результаты исследования пациентов с атрофическим гастритом, подтверждающие наличие ДНК EBV методом ПЦР, не содержат информации о локализации вирусных генных продуктов (вирусного генома) в тканях желудка и неубедительны [29]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить неизученные аспекты EBV-позитивного рака желудка.

2.7. Гастрит и микробиота желудка

Микробиота здорового желудка в основном состоит из транзитных микроорганизмов, происходящих из полости рта и переносимых в тонкую кишку с желудочным содержимым. Показатель микробного разнообразия (альфа-разнообразие) более выражен в аспиратах желудка, чем в тканевых образцах. Это подтверждает гипотезу о том, что в нормальных условиях микроорганизмы представлены лишь в слое слизи и не колонизируют поверхность слизистой оболочки. В настоящее время неизвестно, могут ли некоторые виды желудочной микробиоты, не относящиеся к *H. pylori*, быть вовлечены в развитие воспаления СОЖ в качестве этиологического фактора (например, при *H. pylori*-негативном гастрите). При инфекции *H. pylori* альфа-разнообразие микроорганизмов значительно снижается, при этом происходит факультативное снижение распространенности некоторых видов. После эрадикации *H. pylori* происходит ремодуляция микробиоты желудка в зависимости от фенотипа постэрадикационного гастрита (неатрофический или атрофический гастрит), что коррелирует с уровнем продукции соляной кислоты. При атрофическом гастрите микробный профиль характеризуется значительным проканцерогенным потенциалом [30].

2.7.1. Инфекция H. pylori влияет на состав микробиоты желудка (уровень согласия: полное согласие – 92%, согласие с незначительными возра-

жениями – 8%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

Комментарий

При сравнении с биоптатами неинфицированной СОЖ при наличии *H. pylori* показаны уменьшение микробного разнообразия, изменение состава микробного сообщества и снижение взаимодействия между микроорганизмами [31]. Нехеликобактерная микробиота попадает в желудок с проглоченной слюной и, по-видимому, является транзитной, не обладая очевидной способностью постоянно колонизировать СОЖ [32]. Значение бактерий желудка и их влияние на модуляцию воспалительного ответа при гастрите, вызванном *H. pylori*, неизвестны.

2.7.2. Микробиота желудка может играть патогенетическую роль в развитии гастрита, особенно при наличии атрофии СОЖ и ахлоргидрии (уровень согласия: полное согласие – 81%, согласие с незначительными возражениями – 19%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

Комментарий

Роль других видов бактерий, кроме *H. pylori*, считалась незначимой в развитии гастрита. Однако последние данные изменили это мнение, и микробиоте, не относящейся к *H. pylori*, уже приписывается этиологическая роль при заболеваниях желудка, а также предполагается их вероятное участие в морфогенезе атрофии СОЖ [33]. Более того, разнообразие потенциальных патогенных бактерий увеличивается в ряду от нормальной слизистой оболочки к предрактовым состояниям [34]. В ряде исследований сообщалось, что при прогрессирующей атрофии СОЖ и нарушении секреции кислоты в микробиоте желудка начинают преобладать компоненты микробиома полости рта и/или кишечника. В условиях сниженной секреции при атрофии СОЖ исчезает несоответствие между микробным профилем микроорганизмов, адгезированных на СОЖ (при исследовании биопсийного материала), и профилем, выявляемым в желудочном соке (см. раздел 2.7.1). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что микробиота полости рта, которая обычно считается транзитной, может задерживаться в СОЖ при атрофии и выступать в качестве дополнительного компонента в каскаде канцерогенеза [35, 36].

2.7.3. Микробиота желудка может влиять на динамику смены стадий канцерогенеза в СОЖ, иницированного H. pylori. Необходимы дальнейшие исследования для выявления канцерогенных путей, обусловленных микробиотой (уровень согласия: полное согласие – 81%, согласие с незначительными возражениями – 19%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

Комментарий

Экспериментальные и небольшие клинические исследования подтверждают потенциальную

роль микроорганизмов, помимо *H. pylori*, в реализации различных этапов каскада канцерогенеза в желудке [37, 38]. Популяция микробиоты желудка является «динамичной» и модулируется кислотообразованием, изменяясь при воспалении, развитии атрофии, метаплазии СОЖ и рака желудка [39]. Дисбиотические микробные профили, которые развиваются вместе с прогрессированием гастрита (от неатрофического к атрофическому), могут нести в себе генотоксический потенциал, выступая в качестве ко-промоторов онкогенеза [30]. Дисбиотическая микробиота также обнаруживается в СОЖ при *H. pylori*-колонизации [34]. Микробные сообщества, характерные для прогрессирующего атрофического гастрита, неодинаковы в разных популяциях и обусловлены образом жизни, пищевыми привычками и выраженностью изменений СОЖ, в зависимости от стадии гастрита (OLGA/OLGIM III–IV) [40].

При прогрессирующем атрофическом гастрите *H. pylori* может больше не обнаруживаться, а бактериальное сообщество состоит в основном из родов *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella* и *Rothia* [34]. В метаанализе было подтверждено обилие *Fusobacterium*, но также указано, что, помимо них, другие бактерии, такие как *Leptotrichia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus anginosus*, представлены в большом количестве при раке желудка по сравнению с пациентами с гастритом. Результаты другого метаанализа подтвердили наличие при раке желудка условно-патогенных (оппортунистических) патобионтов *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Veillonella*, *Prevotella* и *Peptostreptococcus* [41].

Среди бактерий, обнаруженных в наибольшем количестве при пренеопластических состояниях, *Fusobacterium nucleatum* может способствовать их прогрессированию, активно подавляя иммунные реакции и антиоксидативные системы. Механизмы воздействия желудочных микробов после начальных событий, инициированных *H. pylori*, предстоит выяснить в ходе будущих исследований.

2.8. Эпидемиология гастрита и связанных с ним предраковых и раковых поражений

Эпидемиология гастрита различается по географическим регионам и тесно связана с региональной распространенностью инфекции *H. pylori* [42]. Подтипы гастрита характеризуются сходными тенденциями: за редкими исключениями, гастрит-ассоциированные предраковые изменения и рак желудка имеют высокую частоту в районах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori*.

Влияние *H. pylori*-негативного гастрита и не-*H. pylori* микроорганизмов этого же рода (см. раздел 2.6.1) гораздо менее значимо. Вариабельность диагностических критериев, принятых для определения аутоиммунного статуса в СОЖ, приводит к про-

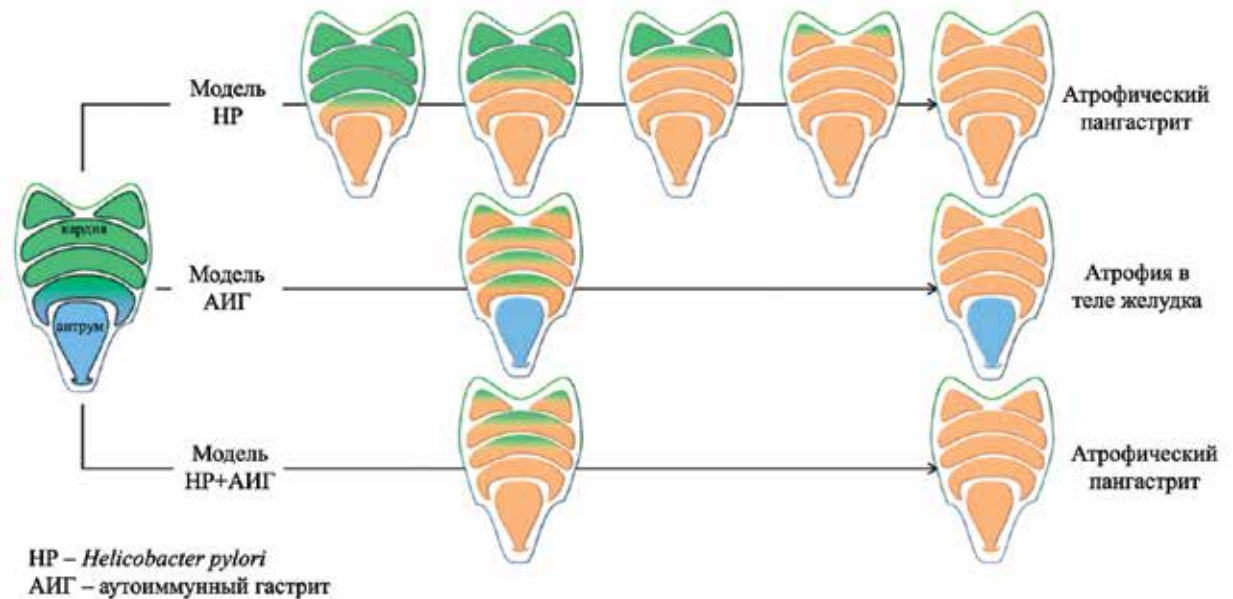
тиворечивой информации о распространенности аутоиммунного гастрита. Последние данные подтверждают гипотезу о том, что текущая или предшествующая коморбидность с *H. pylori* является кардинальным фактором, повышающим риск развития рака желудка у пациентов с аутоиммунным гастритом. Распространение атрофических изменений СОЖ при различных этиологических моделях хронического гастрита представлено на рисунке. Эпидемиологическую значимость гастрита (как атрофического, так и неатрофического) при вирусных инфекциях, особенно вызванных EBV, еще предстоит выяснить (см. раздел 2.6.5).

2.8.1. Заболеваемость и смертность от рака желудка во всем мире значительно различаются по географическому признаку, причем около 75% новых случаев приходится на Азию (уровень согласия: полное согласие – 100%, согласие с незначительными возражениями – 0%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

Комментарий

В 2020 г. в мире на долю рака желудка приходилось 1,1 млн новых случаев и 770 000 смертей от рака, в связи с чем он является пятым по счету по частоте встречаемости и четвертым – среди причин смерти от всех видов рака соответственно [42]. Рак желудка входит в тройку наиболее распространенных видов рака в 19 странах и в тройку наиболее распространенных причин смерти от рака в 42 странах [43]. Согласно базе данных GLOBOCAN 2020, большинство случаев рака желудка в мире приходится на Азию (n = 819 944, 75%) и Китай – 44%, далее следуют Европа (12,5%), Южная Америка и Карибский бассейн (6,2%), Африка (3%), Северная Америка (2,7%) и Океания (0,3%). Самые высокие показатели смертности от рака желудка наблюдались в Азии (n = 575 206, 75%), из них 49% – в Китае [42]. Существуют значительные географические различия в заболеваемости и смертности от рака желудка, при этом стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (показатель на 100 тыс. человек, оба пола вместе) варьируют от 5 в большинстве африканских регионов, 5–10 в Америке, Океании, Западной Европе и Азии (за исключением Восточной Азии) до 17 в Центрально-Восточной Азии и 33 в Восточной Азии. Рак желудка встречается чаще у мужчин по сравнению с женщинами. Страны с самыми высокими показателями заболеваемости среди мужчин включают Японию (48,1%), Монголию (47,2%) и Республику Корея (39,7%), в то время как самый высокий уровень заболеваемости среди женщин выявлен в Монголии (20,7%) и Таджикистане (18,8%).

Когда бремя рака желудка оценивали применительно к анатомическому отделу, некардиальный рак желудка доминировал и составлял > 80% всех случаев рака желудка, с высоким уровнем заболеваемости в Азии, а также в Южной и Централь-



Атрофия СОЖ в соответствии с естественным течением различных этиологических моделей хронического гастрита. Нормальная слизеобразующая СОЖ антрального отдела изображена голубым цветом, СОЖ тела желудка с продукцией соляной кислоты – зеленым, атрофическая трансформация СОЖ – светло-оранжевым. Показаны три этиопатогенетические модели (сверху вниз): 1) распространение атрофии при гастрите, вызванном *H. pylori*; 2) атрофия слизистой оболочки при аутоиммунном гастрите; 3) атрофия слизистой оболочки при инфекции *H. pylori*, сосуществующей с AIG

ной Америке. Глобальное распределение рака кардии желудка имеет другую картину: самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Восточной Азии, некоторых частях Океании, Западной Европе и Западной Азии [44]. Наиболее важным прогностическим фактором выживаемости при раке желудка является его стадия на момент постановки диагноза, пятилетняя выживаемость составляет > 60% при раннем раке желудка и ~5% – при распространенном с метастазами [45]. С учетом того что рак желудка часто выявляется поздно, показатели пятилетней выживаемости остаются низкими и составляют 20–30% в большинстве стран мира [46], за исключением Японии и Кореи, где широко практикуется эндоскопический скрининг [45]. В Корее, например, реализация национальных программ скрининга привела к тому, что увеличилось число случаев, диагностированных на ранних, излечимых стадиях, и высокой пятилетней выживаемости в период с 2013 по 2017 г., которая составила более 76% [47].

2.8.2. Несмотря на снижение заболеваемости во всем мире, бремя рака желудка, по прогнозам, будет расти и оставаться серьезной проблемой для общественного здравоохранения в глобальном масштабе (уровень согласия: полное согласие – 100%, согласие с незначительными возражениями – 0%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

Комментарий

Показатели заболеваемости раком желудка снижаются во многих регионах мира. Недавнее исследование, проведенное с использованием высокодостоверных данных из 92 регистров в 34 странах, показало, что общие показатели заболеваемости будут продолжать снижаться до 2035 г. в большинстве стран независимо от фоновых показателей заболеваемости [48]. Тем не менее, по прогнозам, абсолютное число новых случаев заболевания будет продолжать расти во многих странах в связи с ростом численности и увеличением продолжительности жизни населения. Если текущие показатели останутся стабильными, к 2040 г. ожидается 1,8 млн случаев заболевания и 1,3 млн смертей, что на 66 и 71% выше, чем в 2020 г. Даже при предполагаемом ежегодном снижении уровня заболеваемости на 2% в год бремя болезни (показатели заболеваемости и смертности) будет возрастать: к 2040 г. прогнозируется 1,18 млн новых случаев и 0,85 млн смертей [49]. Следует отметить, что наблюдаемые стабильные или снижающиеся тенденции были более очевидны в старших возрастных группах, в то время как в более молодых возрастных группах это не всегда происходило. Увеличение заболеваемости среди лиц в возрасте < 50 лет прогнозируется в 15 из 34 стран как с низким, так и с высоким уровнем заболеваемости, включая Беларусь, Чили, Нидерланды, Канаду и Великобританию [48].

2.8.3. *Распространенность предраковых состояний и изменений желудка варьирует в разных популяциях и обычно коррелирует с заболеваемостью раком желудка, распространенностью инфекции *H. pylori*, семейным анамнезом рака желудка, факторами риска, связанными с окружающей средой (например, курение и диета) и с хозяином (уровень согласия: полное согласие – 81%, согласие с незначительными возражениями – 16%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).*
Комментарий

В связи с неоднородностью исследуемых групп и методов диагностики сообщаемая распространенность предраковых изменений желудка, включая атрофический гастрит и кишечную метаплазию (КМ), широко варьирует.

Распространенность атрофического гастрита и КМ обычно выше у мужчин, у лиц в возрасте 40 лет и старше, а также у лиц с семейным анамнезом рака желудка [50]. Одной из причин отличий в распространенности атрофического гастрита является использование разных методов диагностики, включая серологические, эндоскопические и морфологические методы. Последние два метода также подвержены значительным межисследовательским вариациям.

В странах с высоким уровнем дохода заболеваемость атрофическим гастритом и КМ снижается, что подтверждается периодическими и когортными исследованиями [51]. В Азии аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении распространенности атрофического гастрита в Японии, которая снизилась с 82% в 1970-х годах до 19% в 2010-х годах [52]. Напротив, в Корее распространенность атрофии тела желудка и КМ снизилась только у женщин [53]. Необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для уточнения тенденций развития атрофического гастрита и КМ в разных странах.

2.8.4. *Распространенность *H. pylori* снижается во многих регионах мира, особенно среди молодого населения. Вклад других факторов в эпидемиологию хронического гастрита в отсутствие *H. pylori* или после его эрадикации еще предстоит выяснить (уровень согласия: полное согласие – 97%, согласие с незначительными возражениями – 3%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).*
Комментарий

По оценкам систематических обзоров и метаанализов, до 4 млрд человек во всем мире инфицированы *H. pylori* [54], однако распространенность инфекции *H. pylori* снижается во многих развитых странах, прежде всего среди молодого населения [24]. С постепенным снижением распространенности инфекции *H. pylori* как благодаря успешной эрадикации, так и благодаря снижению числа новых случаев инфицирования может произойти смещение относительной доли и значимости других этиологических агентов, способству-

ющих развитию гастрита, для изучения которых потребуется большое количество эпидемиологических исследований [55]. В настоящее время роль других микроорганизмов, входящих в состав микробиоты желудка, в патогенезе гастрита и предопухолевых поражений остается неопределенной (см. раздел 2.7.3) [56].

2.8.5. *Риск прогрессирования предраковых изменений желудка различается в зависимости от наличия активной инфекции *H. pylori*, степени и тяжести изменений СОЖ, типа КМ, а также различных факторов хозяина и окружающей среды (уровень согласия: полное согласие – 92%, согласие с незначительными возражениями – 4%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).*
Комментарий

Дисплазия (синонимы: интраэпителиальная неоплазия, неинвазивная неоплазия) является наиболее выраженным предраковым изменением СОЖ. В метаанализе ежегодная частота прогрессирования дисплазии до рака желудка составила 40,4 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 27,1–55,7) на 1000 человеко-лет, при этом для дисплазии высокой степени и низкой степени – 186,4 (95% ДИ 106,6–285,6) и 11,3 (95% ДИ 3,9–21,2) соответственно [57]. Для атрофического гастрита суммарная частота прогрессирования до рака желудка составила 1,24 (95% ДИ 0,80–1,76) на 1000 человеко-лет, а до КМ и дисплазии – 41,4 (95% ДИ 3,1–64,5) и 6,2 (95% ДИ 2,34–11,5) на 1000 человеко-лет соответственно [58]. Для КМ как ключевого изменения, относящегося к спектру атрофии желудка, заболеваемость раком желудка составила 3,38 (95% ДИ 2,13–4,85) на 1000 человеко-лет, а частота прогрессирования до дисплазии – 12,51 (95% ДИ 5,45–22,03) на 1000 человеко-лет [58].

КМ может быть подразделена на полную и неполную [59]. Неполная КМ ассоциируется с 3,3-кратным (отношение шансов – 3,33; 95% ДИ 1,96–5,64) повышением риска развития рака желудка по сравнению с полной КМ в течение периода наблюдения от 3 до 12,8 лет [60].

Семейный анамнез рака желудка, диетические привычки и курение также способствуют повышению риска развития рака желудка [61].

Пациенты с гастритом стадий III и IV по OLGA/OLGIM имеют повышенный риск развития метакронного рака желудка после хирургического лечения (эндоскопической подслизистой диссекции) по поводу раннего рака желудка [62].

2.9. Использование искусственного интеллекта в клиническом ведении гастрита

Суперкомпьютеры в сочетании со сложными программными обеспечением последнего поколения воплощают в жизнь мечту о «машине, способной воспринимать, распознавать и идентифицировать окружающую среду без обучения и контроля со стороны человека» [63]. Искусственный

интеллект (ИИ) обещает революционные изменения практически во всех областях человеческой деятельности, включая медицину и, в частности, клиническую гастроэнтерологическую практику [64]. Глубокое структурированное обучение может решить задачу использования в режиме реального времени огромных объемов информации, включая эпидемиологические данные, данные о генетических и эпигенетических факторах риска, клинических признаках и симптомах, а также предиктивные показатели на основе традиционных биомаркеров, предоставленных омиксными технологиями. Ожидаемые результаты – превышение сугубо человеческих возможностей распознавания заболеваний, принятие терапевтических решений, сбалансированных с точки зрения затрат и выгод, и надежность прогнозирования исхода заболевания [65].

Однако во всем мире существует неравенство доступных технологий, отсутствие стандартизированной таксономии и клинических процедур, расхождения в юридических и правовых аспектах защиты данных. Системное решение всех этих проблем является предварительным условием того, что ИИ в итоге выполнит свои потенциальные задачи [66].

В клинической гастроэнтерологии эффективность ИИ изучалась при воспалительных, предраковых и опухолевых заболеваниях. Y. Zhang и соавт. использовали в диагностике атрофического гастрита искусственный интеллект и предложили модель ИИ на основе нейронной сети, разработанной специально для анализа визуальных данных, с точностью 94,2%, чувствительностью 94,5% и специфичностью 94,0%, что превосходит показатели экспертов-эндоскопистов [67]. Аналогичные результаты были получены в результате исследования, в котором применялась система глубокого обучения на основе набора данных из 200 изображений в белом свете в режиме реального времени [68]. В работе из Таиланда в тех же условиях с помощью метода семантической сегментации в реальном времени удалось достичь высоких показателей чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностических значений, точности, стабильно превышающих 90% в отношении диагностики КМ при гастрите [69]. Метаанализ эффективности ИИ в диагностике как инфекции *H. pylori*, так и предраковых изменений желудка продемонстрировал совокупную точность 79,6% (95% ДИ 66,7–90,0) и 90,3% (95% ДИ 84,3–94,9) соответственно [70]. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что их ИИ-система может быть ценным дополнительным диагностическим ресурсом. Недавняя работа тайваньских исследователей с применением методики scSE-CatBoost (пространственного и канального сжатия и возбуждения – Spatial and Channel Squeeze and Excitation) для оценки стату-

са *H. pylori* в когорте из 302 пациентов, подвергшихся эндоскопии, позволила достичь точности 0,90, чувствительности 1,00, специфичности 0,81, положительного и отрицательного прогностических результатов 0,82 и 1,00 соответственно [71]. Традиционно диагностика и выбор метода лечения сочетают в себе анализ научных данных и подход, ориентированный на пациента [72]. Последний предполагает отношения между людьми, способность врача проявить эмпатию и обдумывать потребности пациентов; эта часть, как правило, игнорируется при рядовом моделировании клинической ситуации.

Эффективная интеграция ИИ в клинический рабочий процесс потенциально может улучшить качество медицинской помощи. Однако в своем нынешнем виде и в большей части стран Востока и Запада фактические потенциальные преимущества ИИ лишь частично используются в реальной клинической практике [73]. В заключение стоит отметить, что, по мнению экспертов, в сфере медицинской помощи, ориентированной на пациента, ИИ следует использовать параллельно, с обязательным участием врача, несмотря на присущий человеку риск интеллектуальных ошибок [66].

Заключение

Подходы к диагностике, прогнозу и лечению хронического гастрита изучаются научным сообществом уже более трехсот лет. За этот период менялись наши представления о гастрите как о «флегмазии» слизистой оболочки желудка, функциональной патологии и, наконец, как о предраковом заболевании при формировании атрофии и кишечной метаплазии [74]. Последние десятилетия стали прорывными в оценке этиологических факторов и прежде всего инфекции *H. pylori*, механизмов персистенции воспаления и прогрессирования структурных изменений, возможностей персонифицированного прогноза в отношении развития рака желудка. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN. стал значимым событием и позволил объединить усилия ведущих экспертов для детального глубокого анализа современных возможностей изучения хронического гастрита. В заключительном документе не только дана всесторонняя оценка роли ведущих этиологических факторов в формировании различных фенотипов гастрита, но и представлен стратифицированный анализ риска развития рака желудка при каждом из них. На наш взгляд, важным достижением консенсуса является не только систематизация результатов крупных и хорошо спланированных научных исследований, но и то, что самые современные инновационные технологии в изучении хронического гастрита были подвергнуты критическому анализу с определением уровня доказательности данных для наиболее эффективного их применения в реальной клинической практике. ●

Литература

1. Ruge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative – updating the updates. *Gut*. 2024; 73 (3): 407–441.
2. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 54–70.
3. Sun K., Jia K., Lv H., et al. EBV-positive gastric cancer: current knowledge and future perspectives. *Front. Oncol*. 2020; 10: 583463.
4. Taillieu E., Chiers K., Amorim I., et al. Gastric *Helicobacter* species associated with dogs, cats and pigs: significance for public and animal health. *Vet. Res*. 2022; 53 (1): 42.
5. Varbanova M., Frauenschlager K., Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014; 28 (6): 1031–1042.
6. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P., et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 20 (11): 2474–2484.
7. Graham D.Y., Genta R.M. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2008; 10 (6): 543–547.
8. Iwamuro M., Urata H., Tanaka T., Okada H. Review of the diagnosis of gastrointestinal lanthanum deposition. *World J. Gastroenterol*. 2020; 26 (13): 1439–1449.
9. De Petris G., Gatus Caldero S., Chen L., et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to drugs: an update for the surgical pathologist (part I of II). *Int. J. Surg. Pathol*. 2014; 22 (2): 120–128.
10. Kanno T., Moayyedi P. Who needs gastroprotection in 2020? *Curr. Treat. Options. Gastroenterol*. 2020; 18 (4): 557–573.
11. Sun G., Liu H., Shi X., et al. Treatment of patients with cancer using PD 1/PD L1 antibodies: adverse effects and management strategies (review). *Int. J. Oncol*. 2022; 60 (6): 74.
12. Friedman C.F., Proverbs-Singh T.A., Postow M.A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (10): 1346–1353.
13. Nafisi S., Randel K.R., Stoer N.C., et al. Association between use of low-dose aspirin and detection of colorectal polyps and cancer in a screening setting. *Dig. Liver Dis*. 2023; 55 (8): 1126–1132.
14. Pedro-Botet J., Coll J., Tomas S., et al. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J. Clin. Gastroenterol*. 1993; 16 (2): 146–148.
15. Melchor S., Sanchez-Piedra C., Fernandez Castro M., et al. Digestive involvement in primary Sjogren's syndrome: analysis from the Sjogren registry. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020; 38 Suppl 126 (4): 110–115.
16. Jaffe R.L.D. Changes in the digestive tract in uremia. A pathologic anatomic study. *Arch. Int. Med*. 1934; 53: 851–864.
17. Renault M., Goodier A., Subramony C., et al. Age-related differences in granulomatous gastritis: a retrospective, clinicopathological analysis. *J. Clin. Pathol*. 2010; 63 (4): 347–350.
18. Nadpara N., Greenwald H.S., Parkman H.P. Treatment of a gastrointestinal sarcoidosis flare: a multidisciplinary approach for a multisystem disease. *Am. J. Case Rep*. 2021; 22: e932494.
19. Zanelli M., Pizzi M., Sanguedolce F., et al. Gastrointestinal manifestations in systemic mastocytosis: the need of a multidisciplinary approach. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (13): 3316.
20. Farinati F., Cardin R., Degan P., et al. Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *Gut*. 1998; 42 (3): 351–356.
21. Shibata D., Tokunaga M., Uemura Y., et al. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am. J. Pathol*. 1991; 139 (3): 469–474.
22. Nakamura S., Ueki T., Yao T., et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer*. 1994; 73 (9): 2239–2249.
23. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009; 137 (3): 824–833.
24. Li Y., Choi H., Leung K., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2023; 8 (6): 553–564.
25. De Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health*. 2020; 8 (2): e180–e90.
26. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513 (7517): 202–209.
27. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014; 63 (2): 236–243.
28. Camargo M.C., Kim K.M., Matsuo K., et al. Anti-*Helicobacter pylori* antibody profiles in Epstein-Barr virus (EBV)-positive and EBV-negative gastric cancer. *Helicobacter*. 2016; 21 (2): 153–157.

29. Cardenas-Mondragon M.G., Torres J., Flores-Luna L., et al. Case-control study of Epstein-Barr virus and *Helicobacter pylori* serology in Latin American patients with gastric disease. *Br. J. Cancer.* 2015; 112 (12): 1866–1873.
30. Pereira-Marques J., Ferreira R.M., Machado J.C., Figueiredo C. The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2021; 50–51: 101734.
31. Schulz C., Schutte K., Koch N., et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut.* 2018; 67 (2): 216–225.
32. Schutte K., Malfertheiner P., Schulz C. What is the relevance of gastric microbiota beyond *H. pylori*? *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2019; 17 (4): 619–627.
33. Guo Y., Cao X.S., Zhou M.G., Yu B. Gastric microbiota in gastric cancer: different roles of *Helicobacter pylori* and other microbes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 1105811.
34. Keikha M., Karbalaee M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 388.
35. Compare D., Sgamato C., Nardone O.M., et al. Probiotics in gastrointestinal diseases: all that glitters is not gold. *Dig. Dis.* 2022; 40 (1): 123–132.
36. Guo Y., Zhang Y., Gerhard M., et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut.* 2020; 69 (9): 1598–1607.
37. Lehr K., Nikitina D., Vilchez-Vargas R., et al. Microbial composition of tumorous and adjacent gastric tissue is associated with prognosis of gastric cancer. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 4640.
38. Miyata N., Hayashi Y., Hayashi S., et al. Lipopolysaccharides from non-*Helicobacter pylori* gastric bacteria potently stimulate interleukin-8 production in gastric epithelial cells. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019; 10 (3): e00024.
39. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I., et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut.* 2018; 67 (2): 226–236.
40. Ge Z., Sheh A., Feng Y., et al. *Helicobacter pylori*-infected C57BL/6 mice with different gastrointestinal microbiota have contrasting gastric pathology, microbial and host immune responses. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 8014.
41. Wei Q., Zhang Q., Wu Y., et al. Analysis of bacterial diversity and community structure in gastric juice of patients with advanced gastric cancer. *Discov. Oncol.* 2023; 14 (1): 7.
42. Li Y., Hu Y., Zhan X., et al. Meta-analysis reveals *Helicobacter pylori* mutual exclusivity and reproducible gastric microbiome alterations during gastric carcinoma progression. *Gut. Microbes.* 2023; 15 (1): 2197835.
43. Liu C., Ng S.K., Ding Y., et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene.* 2022; 41 (28): 3599–3610.
44. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
45. Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: a population-based modelling study. *EClinicalMedicine.* 2022; 47: 101404.
46. Arnold M., Ferlay J., van Berge Henegouwen M.I., Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut.* 2020; 69 (9): 1564–1571.
47. Arnold M., Rutherford M.J., Bardot A., et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (11): 1493–1505.
48. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 23–34.
49. Hong S., Won Y.-J., Park Y.R., et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2017. *Cancer Res. Treat.* 2020; 52 (2): 335–350.
50. Pabla B.S., Shah S.C., Corral J.E., Morgan D.R. Increasing incidence and mortality of gastric cancer in immigrant populations from high to low regions of incidence: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (2): 347–359.
51. Leung W.K., Ng E.K., Chan W.Y., et al. Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14 (12): 2982–2986.
52. Russo A., Maconi G., Spinelli P., et al. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H. pylori*-positive subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (5): 1402–1408.
53. De Vries A.C., Meijer G.A., Looman C.W., et al. Epidemiological trends of pre-malignant gastric lesions: a long-term nationwide study in the Netherlands. *Gut.* 2007; 56 (12): 1665–1670.
54. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153 (2): 420–449.
55. El-Zimaity H., Choi W.T., Lauwers G.Y., Riddell R. The differential diagnosis of *Helicobacter pylori* negative gastritis. *Virchows Arch.* 2018; 473 (5): 533–550.
56. Kwon S.K., Park J.C., Kim K.H., et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice. *Gut.* 2022; 71 (7): 1266–1276.
57. Rugge M., Cassaro M., Di Mario F., et al. The longterm outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut.* 2003; 52 (8): 1111–1116.
58. Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (7): e0219865.

59. Rugge M., Correa P., Dixon M.F., et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (2): 167–176.
60. Gawron A.J., Shah S.C., Altayar O., et al. AGA Technical review on gastric intestinal metaplasia-natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology.* 2020; 158 (3): 705–731.
61. Correa P., Piazuelo M.B., Wilson K.T. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (3): 493–498.
62. Lee T.Y., Wang R.C., Lee Y.C., et al. The Incidence of gastric adenocarcinoma among patients with gastric intestinal metaplasia: a long-term cohort study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50 (7): 532–537.
63. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol. Rev.* 1958; 65 (6): 386–408.
64. Krajcer Z. Artificial intelligence in cardiovascular medicine: historical overview, current status, and future directions. *Tex. Heart. Inst. J.* 2022; 49 (2): e207527.
65. Ethics and governance of artificial intelligence for health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>.
66. Uche-Anyia E., Anyane-Yeboha A., Berzin T.M., et al. Artificial intelligence in gastroenterology and hepatology: how to advance clinical practice while ensuring health equity. *Gut.* 2022; 71 (9): 1909–1915.
67. Zhang Y., Li F., Yuan F., et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig. Liver Dis.* 2020; 52 (5): 566–572.
68. Guimaraes P., Keller A., Fehlmann T., et al. Deep-learning based detection of gastric precancerous conditions. *Gut.* 2020; 69 (1): 4–6.
69. Pornvoraphat P., Tiankanon K., Pittayanon R., et al. Real-time gastric intestinal metaplasia diagnosis tailored for bias and noisy-labeled data with multiple endoscopic imaging. *Comput. Biol. Med.* 2023; 154: 106582.
70. Dilaghi E., Lahner E., Annibale B., Esposito G. Systematic review and meta-analysis: artificial intelligence for the diagnosis of gastric precancerous lesions and *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Liver Dis.* 2022; 54 (12): 1630–1638.
71. Lin C.H., Hsu P.I., Tseng C.D., et al. Application of artificial intelligence in endoscopic image analysis for the diagnosis of a gastric cancer pathogen-*Helicobacter pylori* infection. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 13380.
72. Ledley R.S., Lusted L.B. Reasoning foundations of medical diagnosis; symbolic logic, probability, and value theory aid our understanding of how physicians reason. *Science.* 1959; 130 (3366): 9–21.
73. Kulkarni P.A., Singh H. Artificial intelligence in clinical diagnosis: opportunities, challenges, and hype. *JAMA.* 2023; 330 (4): 317–318.
74. Bordin D., Livzan M. History of chronic gastritis: how our perceptions have changed. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (13): 1851–1858.

Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What's New?

Part 2: Rare Forms of Gastritis, Gastritis and Gastric Microbiota, Epidemiology of Gastritis and Associated Pretumor and Tumor Changes

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, S.I. Mozgovoy, PhD, Prof.⁴, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS⁴, O.V. Gaus, PhD⁴, I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ Tver State Medical University

⁴ Omsk State Medical University

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

As part of the international group work for the study of gastritis in clinical practice – Real-World Gastritis Initiative (RE.GA.IN.) topical issues were considered, starting with the revision of the definition of the disease and ending with clinical diagnosis and prognosis assessment. In an interdisciplinary consensus work RE.GA.IN. recognized gastritis experts from five continents took part. After a lively debate on the most controversial aspects, the consensus participants RE.GA.IN. summarized the existing scientific information in order to develop patient-oriented key provisions from the standpoint of evidence-based medicine, designed to help specialist doctors in their daily clinical practice. This article presents the provisions of the consensus RE.GA.IN. regarding rare forms of gastritis, the microbiota of the stomach in conditions of inflammation of the gastric mucosa, the epidemiology of gastritis and related precancerous and tumor changes, a view on the use of artificial intelligence in the management of patients with gastritis is reflected.

Keywords: rare forms of gastritis, gastritis and gastric microbiota, epidemiology of gastritis and associated precancerous and tumor changes

Механизм развития лабораторных признаков при первичном билиарном холангите и их диагностическое значение

И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН, В.И. Решетняк, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Иванович Решетняк, vasilii.reshetnyak@yandex.ru

Для цитирования: Маев И.В., Решетняк В.И. Механизм развития лабораторных признаков при первичном билиарном холангите и их диагностическое значение. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 42–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-42-60

Первичный билиарный холангит (ПБХ), до 2015 г. известный как первичный билиарный цирроз, является хроническим холестатическим прогрессирующим заболеванием печени, относящимся к холангиопатиям. Повреждение холангиоцитов запускает развитие внутрипеченочного холестаза, прогрессирование которого приводит к циррозу печени в терминальной стадии заболевания. Развивающееся нарушение процессов желчевыделения и энтерогепатической циркуляции желчных кислот у пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях приводит к появлению лабораторных признаков заболевания. Понимание патофизиологических механизмов развития этих признаков имеет важное значение как для диагностики, так и для лечения пациентов с ПБХ. Диагностика ранних стадий заболевания способствует более эффективному его лечению. Накоплены новые научные данные по проблеме ПБХ. Цель данного обзора – обобщить имеющиеся литературные и собственные данные, касающиеся механизмов развития биохимических критериев ПБХ и их диагностического значения. Благодаря достижениям биохимии, молекулярной биологии и генетики стало возможным представить эти данные с учетом патофизиологических механизмов их развития.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, холестаз, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, 5'-нуклеотидаза, нарушения липидного обмена

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, представляет собой хроническое холестатическое гранулематозное и деструктивное повреждение мелких интралобулярных и септальных желчных протоков с потенциальной тенденцией к прогрессированию в цирроз [1]. Запускающим фактором, инициирующим заболевание, считается нарушение выработки бикарбоната билиарными эпителиальными клетками (БЭК, холангиоцитами) мелких желчных протоков. Это приводит к поступлению и накоплению желчных кислот в мелких холангиоцитах с последующим повреждением мембранных структур, провоцирующих ускоренное старение и апоптоз БЭК мелких желчных протоков [2]. Накопившиеся в апоптотических холангиоцитах желчные кислоты разрушают клеточные мембранные структуры, в том числе внешнюю и внутреннюю мембраны митохондрий. Обладая детергентными свойствами, желчные кислоты вза-

имодействуют с липоевой кислотой E2 субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса (ПДГ), что приводит к изменению иммунологических свойств E2 ПДГ. Образующийся в результате неоантиген инициирует выработку антимиохондриальных антител (АМА) [2]. Развитие апоптоза в мелких БЭК приводит в конечном итоге к развитию дуктулопатии. Развивается постепенно прогрессирующий внутрипеченочный холестаз, сопровождающийся повреждением гепатоцитов [2].

Холестаз при ПБХ связан с повреждением субклеточных структур БЭК мелких внутрипеченочных желчных протоков, что вызывает нарушение процессов желчевыделения и энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Развивающийся внутрипеченочный холестаз приводит к недостаточному поступлению желчных кислот в двенадцатиперстную кишку и повышенному накоплению желчных кислот в гепатоцитах и плазме крови (рис. 1). Именно эти изменения в процессах желчеобразования и желчевыделения



Рис. 1. Дуктулопатия и развитие клинических и лабораторных признаков ПБХ

у пациентов с ПБХ следует рассматривать в качестве первопричины появления лабораторных признаков этого заболевания. Для ПБХ характерны изменения многих биохимических показателей [3]. В сыворотке крови пациентов выявляется увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ, γ-ГТ), лейцинаминопептидазы (ЛАП), 5'-нуклеотидазы (5'-НК), повышенное содержание желчных кислот, холестерина, фосфолипидов (ФЛ), билирубина, меди, γ-глобулинов, а также снижение уровня общего белка преимущественно за счет фракции альбуминов [3, 4].

Повышение активности ЩФ, γ-ГТ, 5'-НК, ЛАП при ПБХ

Первичному билиарному холангиту предшествует длительный бессимптомный период. В это время отсутствуют какие-либо физикальные признаки заболевания. Но при биохимическом исследовании сыворотки крови у этих больных отмечается повышение активности ферментов ЩФ, 5'-НК и γ-ГТ [4, 5]. Механизм развития гиперферментемии у пациентов с ПБХ тесно связан с повышением в плазме крови уровня ФЛ вследствие увеличения их синтеза в печени и регургитации из гепатоцитов и/или желчных капилляров в общий кровоток [6, 7]. Основу биосинтеза ФЛ (прежде всего лецитинов) составляют ортофосфат (Рi), глицерин, пальмитиновая и олеиновая жирные кислоты [8]. Уже на начальных стадиях развития заболевания в плазме крови пациентов с ПБХ выявляется повышенное содержание пальмитиновой и олеиновой жирных кислот, что сопровождается увеличением синтеза ФЛ и повышением их уровня в плазме крови [9, 10]. Образование Рi для синтеза ФЛ зависит от активности ферментов ЩФ и 5'-НК, участвующих в гидролизе фосфомоноэфиров с образованием Рi. ЩФ активирует гидролиз глицеро-

фосфата, глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата с образованием соответствующих углеводов и Рi. Под влиянием 5'-НК осуществляется гидролиз рибонуклеотидов АМФ, ГМФ, ЦМФ и УМФ до рибонуклеозидов (аденозин, гуанозин, цимитидин, уридин) и Рi. ЩФ присутствует во многих тканях организма. Изоферменты ЩФ обнаружены в эпителии желчных протоков (внутри- и внепеченочных), остеобластах, слизистой оболочке кишечника, плаценте и лактирующей молочной железе. Однако более 80% ЩФ, определяемой в сыворотке крови, выделяется из печени и костей [4]. Активность ЩФ у пациентов с ПБХ уже в асимптоматической стадии заболевания повышается в два и более раза выше верхней границы нормы [3]. Следует подчеркнуть, что при ПБХ отмечено увеличение активности преимущественно печеночной фракции изофермента ЩФ. Последняя вырабатывается как в гепатоцитах, так и в холангиоцитах, выстилающих желчные каналы и протоки [11].

Содержание желчных кислот, холестерина, лецитина и ортофосфата в печеночной порции желчи и в сыворотке крови больных ПБХ (n = 16) и у лиц контрольной группы (n = 14)

Показатель	Значение показателей в группах (M ± m)		M/M'	
	Контроль (M)	ПБХ (M')		
Желчные кислоты, г/л	желчь	3,9 ± 0,8	0,65 ± 0,02	6,0
	кровь	0,012 ± 0,008	0,054 ± 0,008	-0,2
Холестерин, мкМ/л	желчь	0,91 ± 0,06	0,38 ± 0,08	2,4
	кровь	4,2 ± 0,6	11,8 ± 1,6	-0,4
Лецитин желчи*		2,1 ± 0,3	0,5 ± 0,1	-4,6
Ортофосфат желчи*		1,2 ± 0,3	0,30 ± 0,07	4,0

* Данные в таблице представляют собой среднестатистическую интегральную интенсивность соответствующих сигналов ³¹P-ЯМР-спектров в нормированных условных единицах.

Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови больных ПБХ происходит в ответ на повреждение желчными кислотами мембранных структур холянгиоцитов уже в асимптоматической стадии заболевания [2, 3]. Механизм повышения уровня ЩФ и 5'-НК при ПБХ является предметом дискуссий. Существует теория, согласно которой ЩФ обеспечивает образование Pi там, где в нем возникает потребность [12]. Исходя из этой теории, увеличение активности ЩФ и 5'-НК при ПБХ свидетельствует о повышенной потребности и синтезе Pi в холянгиоцитах и гепатоцитах. При этом его количество в печеночной порции желчи пациентов с ПБХ снижено (таблица) [13]. Секреция Pi в желчь из БЭК, выстилающих желчные протоки, и гепатоцитов осуществляется пассивно по градиенту концентрации [14, 15]. Следовательно, концентрация Pi в гепатоцитах и холянгиоцитах также снижена. Все это свидетельствует об интенсивном использовании фосфорной группировки в метаболических процессах, происходящих в печеночных клетках и холянгиоцитах желчных протоков при ПБХ. Одним из возможных путей использования Pi является биосинтез фосфолипидов БЭК, необходимых для репарации мембранных структур и нейтрализации желчных кислот, накапливающихся в холянгиоцитах [2, 16]. Уровень 5'-НК относительно специфичен для заболеваний печени и сильно коррелирует с сывороточной ЩФ печеночного происхождения [4]. Умеренное повышение активности печеночной фракции ЩФ и 5'-НК уже в бессимптомной стадии ПБХ указывает на изменения в обмене фосфора [5].

Исследования убедительно показывают, что повышение активности ЩФ и 5'-НК при ПБХ связано с увеличением синтеза этих ферментов [4]. D. Natoff и соавт. показали, что на пятый день после перевязки желчного протока у крыс начинает определяться активность ЩФ в эндоплазматическом ретикулуме и мембранах аппарата Гольджи [17]. Применение ингибитора трансляции и транскрипции белкового синтеза у крыс с лигированным желчным протоком не приводит к возрастанию уровня ЩФ в сыворотке крови [18]. Эти исследования указывают на то, что при хроническом холестазах имеет место процесс индукции синтеза ЩФ. Наряду с этим отмечено увеличение трансляции мРНК, ответственной за синтез ЩФ, с последующим увеличением секреции фермента в сыворотку крови [4].

Для повышенного биосинтеза ЩФ и 5'-НК при ПБХ требуется более активная доставка аминокислот в клетку. Роль γ -ГТ заключается в трансмембранном транспорте и доставке аминокислот в клетку, что позволяет активно использовать их в биосинтезе белков, включая ферменты [19]. Аналогично ЩФ, активность γ -ГТ повышается в пять и более раз выше верхней границы нормы при ПБХ [3]. При этом увеличение активности γ -ГТ предшествует повышению активности ЩФ и 5'-НК у пациентов с ПБХ, что может косвенно указывать на участие γ -ГТ в синтезе ферментов ЩФ и 5'-НК.

γ -ГТ представляет собой микросомальный фермент, который широко распространен в тканях человека, участвующих в секреторных и абсорбционных процессах, в том числе в БЭК желчных протоков [20]. Повышение сывороточного уровня γ -ГТ при ПБХ уже в асимптоматической стадии заболевания больше отражает повреждение холянгиоцитов, а не гепатоцитов [4]. Повышение уровня γ -ГТ в этот период в сочетании с увеличением активности ЩФ и 5'-НК при ПБХ в значительной степени указывает на нарушение процессов желчевыделения, а не на повреждение печеночных клеток.

γ -ГТ является чувствительным, но не специфическим индикатором повреждения желчных канальцев и протоков. Повышение активности этого фермента показано уже в бессимптомной стадии заболевания, и это указывает на то, что ПБХ начинается с повреждения желчных канальцев и протоков [21]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по неизвестным причинам происходит повреждение холянгиоцитов, выстилающих желчные протоки [22]. В норме холянгиоциты защищены от токсического, детергентного воздействия желчных кислот «бикарбонатным зонтиком» [23]. Секреция бикарбонатных ионов защищает холянгиоциты от неконтролируемого трансмембранного тока гликохенодезоксихолевой кислоты, которая может индуцировать апоптоз билиарных эпителиальных клеток [24]. При ПБХ «бикарбонатный зонтик» становится «негерметичным» и пропускает токсичные для холянгиоцитов желчные кислоты, запуская процесс фиброгенеза. Последний приводит к развитию дуктулопатии уже на ранних стадиях ПБХ. Значительное повышение активности γ -ГТ является признаком фиброза и может быть использовано в качестве косвенного маркера фиброза желчных протоков при ПБХ [25–27]. γ -ГТ является одним из первых биохимических признаков ПБХ, наряду с повышением активности ЩФ и появлением АМА, которые используются для диагностики этого заболевания [28].

Однако следует помнить, что γ -ГТ присутствует не только в печени, но и в почках, поджелудочной железе и кишечнике [19]. Индукция данного фермента в этих органах, как правило, обусловлена хроническим употреблением алкоголя [11]. В связи с тем что γ -ГТ содержится в микросомах гепатоцитов, алкоголь и лекарственные препараты из группы индукторов микросомального окисления могут стимулировать ее активность. К индукторам микросомальных ферментов печени относятся снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат), нейролептики (хлорпромазин, трифлуоперазин), противосудорожные (фенитоин), противовоспалительные (фенилбутазон), некоторые антибиотики (рифампицин), диуретики (спиронолактон) и другие лекарственные средства. При исключении влияния алкоголя или лекарственных препаратов выявление повышенного уровня γ -ГТ является весьма чувствительным для ранней диагностики ПБХ. Сы-

вороточный уровень γ -ГТ может быть использован для повышения прогностической ценности измерения ЩФ при ПБХ [20].

ЛАП в самых высоких концентрациях содержится в печени, почках и тонкой кишке. Активность ЛАП повышается при повреждении эпителия желчных протоков при всех формах внутри- и внепеченочного холестаза. ЛАП имеет примерно такое же клиническое значение, как и ЩФ. Однако активность ЛАП при заболеваниях костной ткани практически не меняется и находится в пределах нормы. Поэтому при повышении активности ЩФ определение ЛАП используется для дифференциальной диагностики заболеваний гепатобилиарной системы и костной ткани. С момента внедрения в клиническую практику определения активности γ -ГТ интерес к исследованиям ЛАП заметно снизился. В клинической практике наиболее распространено определение активности ЩФ и γ -ГТ у пациентов с ПБХ. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендуют использовать определение активности ЩФ и γ -ГТ в сочетании с АМА в качестве ранних диагностических критериев ПБХ [29, 30].

Желчные кислоты, холестерин и лецитин при ПБХ

При ПБХ наблюдается снижение уровня желчных кислот, холестерина и лецитина в печеночной желчи и одновременное их повышение в гепатоцитах и крови (таблица) [13]. Это свидетельствует о том, что при ПБХ нарушена энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.

Уменьшение секреции бикарбоната холангиоцитами, приводящее к повышенному поступлению и накоплению желчных кислот в БЭК с последующим повреждением мембранных структур, апоптозом и некрозом холангиоцитов, постепенно приводят к дуктулопении при ПБХ [2]. Увеличение количества запустевших желчных протоков приводит к нарушению экскреции желчи и недостаточному поступлению желчных кислот в двенадцатиперстную кишку. Снижение уровня желчных кислот в кишечнике по механизму обратной связи вызывает компенсаторное увеличение биосинтеза желчных кислот и холестерина в гепатоцитах. Холестерин является основным субстратом для биосинтеза желчных кислот. Однако дуктулопении при этом не снижается, а, наоборот, нарастает, что способствует развитию внутрипеченочного холестаза. Концентрация желчных кислот в гепатоцитах постепенно повышается, а их поступление в просвет кишечника остается недостаточным, что порождает замкнутый порочный круг, приводящий к накоплению желчных кислот в клетках печени (рис. 1). Вследствие повышения уровня желчных кислот в гепатоцитах снижается их реабсорбция из портальной венозной крови, что приводит к поступлению и прогрессирующему накоплению желчных кислот в общем кровотоке. Холестаз в желчных капиллярах также приводит к рефлюксу желчи в системный кровоток через межгепатоци-

тарное пространство. Уже на ранних стадиях заболевания концентрация желчных кислот в сыворотке крови повышается у пациентов с ПБХ (таблица). Все фракции конъюгированных желчных кислот в заметных количествах присутствуют в крови у пациентов с ПБХ. Это сопровождается отложением желчных кислот в эпидермисе. Неконъюгированные желчные кислоты редко обнаруживаются в сыворотке крови больных ПБХ. Накопление желчных кислот в гепатоцитах вызывает их повреждение и индуцирует апоптоз. Эксперименты *in vitro* показали, что механизм развития последнего связан с образованием активных форм кислорода, генерируемых митохондриями [28, 31–33]. Но немаловажную роль в повреждении гепатоцитов играют детергентные свойства самих желчных кислот, что приводит к разрушению мембранных структур клетки [2].

Желчные кислоты, особенно неконъюгированные, являются сильными детергентами, способными оказывать раздражающее действие на нервные окончания, что способствует появлению кожного зуда – первого клинического признака заболевания [5]. Холевая (тригидроксихолановая) желчная кислота обладает меньшими детергентными свойствами, чем дезоксихолевая и хенодезоксихолевая (дигидроксихолановые) [15]. Конъюгация, сульфатирование и глюкуронирование желчных кислот направлены на уменьшение их детергентного и раздражающего действия на соматические клетки и нервные окончания, а также способствуют приобретению гидрофильных свойств и выведению из общего кровотока через кожу, почки и кишечник. Конъюгация желчных кислот с таурином более активно стимулирует образование мицелл с холестерином и фосфатидилхолином (лецитином), чем конъюгация с глицином [34]. Проникновение первичных желчных кислот, конъюгированных с глицином, в эпителиальные клетки, выстилающие желчные протоки, зависит от наличия «карбонатного зонтика» [28]. Недостаточный синтез бикарбоната холангиоцитами и его поступление в просвет желчного протока могут привести к повышенному проникновению конъюгированных с глицином желчных кислот в БЭК. Это способствует повреждению мембран, усилению окислительного стресса, ускоренному старению холангиоцитов и их апоптозу [2, 28]. В крови и желчи пациентов с ПБХ отмечается более высокое соотношение тригидрокси-/дигидроксихолановых желчных кислот и их конъюгатов с таурином. По мнению Н. Greim и соавт. [35, 36], это связано с тем, что тригидроксихолановая (холевая) кислота более гидрофильна и обладает меньшими детергентными свойствами, чем более гидрофобные дезоксихолевая и хенодезоксихолевая желчные кислоты. Кроме того, увеличивается количество конъюгированных с глюкуроновой кислотой и сульфатированных желчных кислот. Повышение соотношения тригидрокси-/дигидроксихолановых желчных кислот, снижение коэффициента глицин/тауриновых конъюгатов желчных кислот и появление сульфатированных, глюкуронированных желч-

ных кислот в общем кровотоке при ПБХ можно рассматривать как компенсаторную, детоксикационную реакцию организма в ответ на холестаз и поступление холановых кислот в плазму крови [37].

В период выраженного внутривенного холестаза в крови и моче пациентов с ПБХ появляются атипичные, нефизиологические желчные кислоты [38]. Они обладают более мощным детергентным действием на клеточные мембраны и более сильным раздражающим действием на нервные рецепторы, чем первичные и вторичные желчные кислоты. Атипичные, нефизиологические желчные кислоты могут выделяться из общего кровотока через кожу, участвуя в механизме развития кожного зуда [5]. Интенсивность последнего может зависеть от количества атипичных желчных кислот в коже пациентов с ПБХ. Появление желчных кислот в крови у пациентов с ПБХ приводит к увеличению экспрессии фактора роста фибробластов 19 (FGF19) через систему обратной связи. На мембранах гепатоцитов активируется рецептор фактора роста фибробластов 4 (FGFR4), что приводит к подавлению синтеза желчных кислот из холестерина. Это способствует развитию гиперхолестеринемии [39–42].

В печеночной желчи больных с ПБХ и группы сравнения соотношение липидных компонентов – желчные кислоты, лецитин и холестерин – составляет соответственно 6:4,6:2,4 (таблица), что свидетельствует о высокой литогенности желчи [13]. Желчно-каменная болезнь осложняет ПБХ в 35–40% случаев. Секреция лецитина печеночными клетками зависит от секреции желчных кислот. Снижение концентрации лецитина в печеночной желчи у пациентов с ПБХ связано с изменением относительного количества желчных кислот [43, 44]. Регуляторные эффекты желчных кислот на печень, желчевыводящие пути и секрецию фосфатидилхолина в желчь во многом зависят от гидрофобно-гидрофильного баланса рециркулирующего пула желчных кислот [45].

В то же время в мембранах гепатоцитов, полученных из печеночных биоптатов пациентов с ПБХ, наблюдалось полуторакартное увеличение содержания ФЛ ($p=0,044$) [46]. Это сопровождается почти двукратным снижением соотношения холестерин/ФЛ. Одновременно в этих же мембранах снижается содержание лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина (ФЭ) [47, 48]. Это может отражаться на жидкокристаллической структуре мембраны, что изменяет функцию белков-транспортеров, в том числе и на апикальной мембране гепатоцитов. Процесс желчеобразования в желчном канале может меняться.

Недостаточное поступление первичных желчных кислот в кишечник при ПБХ приводит к изменению состава микробиома, вызывая дисбиоз кишечника [48–52]. По данным J.K. DiBaise и F.F. Paustian [53], дисбиоз у пациентов с ПБХ определяет, наряду с недостаточным поступлением желчных кислот в кишечник, развитие стеатореи. Поэтому эти пациенты

должны быть обязательно обследованы на предмет избыточного роста бактерий [49, 53].

Недостаточное поступление желчных кислот в кишечнике при ПБХ нарушает солюбилизацию и мицеллообразование пищевого холестерина, что снижает его всасывание в кишечнике. Через систему обратной связи стимулируется внутривенный синтез холестерина и снижается поглощение печеную липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через их рецепторы [54]. Повышенный печеночный синтез холестерина приводит к повышению его уровня в плазме крови.

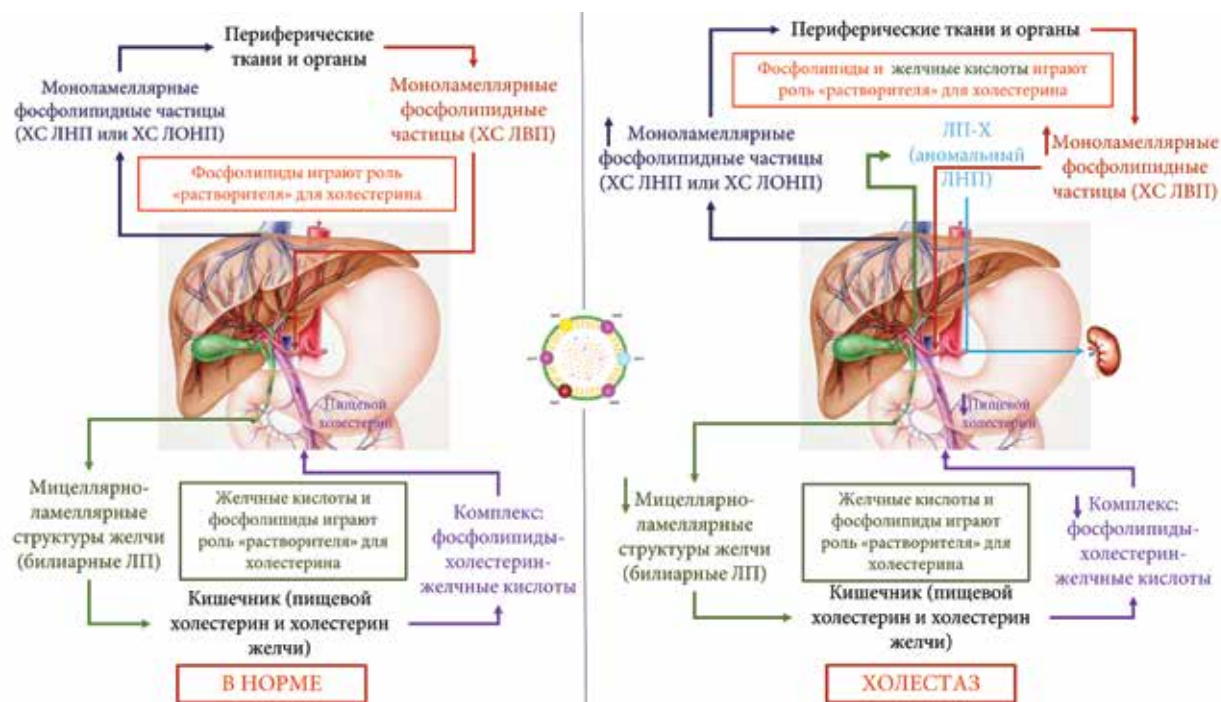
Вследствие развивающегося и прогрессирующего холестаза происходит одновременное накопление желчных кислот в гепатоцитах и повышение их уровня в плазме крови. Для желчных кислот, попавших в системный кровоток у пациентов с ПБХ, требуется нейтрализация их детергентного действия на мембранные структуры клеток крови и эндотелиальных клеток сосудистой стенки. Это сопровождается нарушением липидного обмена у пациентов с ПБХ. Возникающая при этом дислипидемия связана прежде всего с изменениями синтеза и транспорта холестерина и ФЛ.

Механизм развития дислипидемии при ПБХ

У пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях заболевания при биохимическом исследовании крови отмечается дислипидемия, проявляющаяся повышенным содержанием общего холестерина (ОХ), ФЛ, жирных кислот, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [55], а также появлением липопротеина X (ЛП-X) [39]. Уровень триглицеридов при ПБХ практически не изменяется или повышен незначительно [56]. Считается, что небольшое повышение нейтральных липидов может быть связано со снижением уровня активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) при ПБХ [56]. ЛПЛ расщепляет триглицериды самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови – хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Поддержание постоянства уровня холестерина в плазме крови здорового человека зависит от его поступления, транспортировки и выведения из общего кровотока. Содержание холестерина в плазме крови пополняется вследствие всасывания в кишечнике пищевого и желчного холестерина, синтеза эндогенного холестерина, который синтезируется главным образом в печени, и секреции в кровоток частиц ЛПОНП и ЛПНП, содержащих холестерин [57]. В норме снижение уровня холестерина в плазме крови достигается благодаря поглощению ХС ЛПНП и ХС ЛПВП печенью, выведению холестерина с желчью и его катаболизму в печени с образованием первичных (холевая, хенодезоксихолевая) желчных кислот (рис. 2) [57, 58].

В условиях холестаза у пациентов с ПБХ происходит нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что приводит, с одной стороны,



Примечание. ЛП – липопротеин(ы); ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛП-Х – липопротеин X.

Рис. 2. Схематическое изображение транспорта холестерина в организме человека в норме (левая часть рисунка) и при холестазах (правая часть рисунка)

к недостаточному поступлению желчных кислот в двенадцатиперстную кишку и, с другой стороны, к повышенному накоплению желчных кислот в гепатоцитах и плазме крови. Именно эти изменения в процессах желчеобразования и желчевыделения следует рассматривать в качестве первопричины нарушения липидного обмена при ПБХ. Количественные изменения одного из «растворителей» холестерина, желчных кислот в кишечнике (уменьшение) и плазме крови (появление и накопление) меняют условия для транспорта и выведения холестерина из организма (рис. 2) [58]. Возникающая при этом дислипидемия связана прежде всего с изменением синтеза и транспорта холестерина и ФЛ в результате развития внутрипеченочного холестаза и нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Снижение секреции желчных кислот ухудшает солюбилизацию пищевого холестерина и образование мицелл, что приводит к уменьшению его всасывания из кишечника. Через систему обратной связи стимулируется внутрипеченочный синтез холестерина и снижается захват печенью ХС ЛПНП через рецепторы ЛПНП [39]. Наблюдается мальабсорбция жиров из-за недостаточного поступления желчных кислот в кишечник и развивается стеаторея [59]. Наряду с этим наблюдаются ингибирование липогенеза и активация окисления свободных жирных кислот, что связано с высокой экспрессией фактора роста фибробластов 19 [60]. Все это снижает накопление триглицеридов в печени и плазме крови [60].

При накоплении желчных кислот в плазме крови при ПБХ требуется нейтрализация их детергентного действия на мембранные структуры форменных элементов крови и эндотелиоцитов сосудистой стенки. Исходя из физико-химических свойств желчных кислот, сделать это можно посредством формирования в плазме крови мицеллярно-ламеллярных структур с ФЛ и холестерином, подобно желчным липопротеинам, которые образуются в желчи (рис. 2) [44]. В результате в плазме крови пациентов с холестазами при ПБХ уже на ранних стадиях заболевания повышается содержание ФЛ, ОХ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и определяется аномальный ЛП-Х [61]. На поздней, терминальной стадии ПБХ у пациентов с наличием ЛП-Х можно отметить уменьшение концентрации ХС ЛПВП вследствие значительного снижения белково-синтетической функции гепатоцитов.

ЛП-Х считают аномальным липопротеином низкой плотности, который присутствует у пациентов с внутри- или внепеченочным холестазами [62]. ЛП-Х содержит желчные кислоты, альбумин, высокую долю неэстерифицированного холестерина и ФЛ [63]. К сожалению, информации о составе желчных кислот в ЛП-Х крайне мало. Считается, что литохолевая кислота является основным представителем желчных кислот в ЛП-Х [10]. В отличие от обычных липопротеинов, которые имеют один слой ФЛ, окружающий гидрофобное ядро из эфиров холестерина и триглицеридов, ЛП-Х имеет везикулярную структуру [63]. Вероятнее всего, такое строение ЛП-Х

направлено на выведение избыточного количества холестерина и желчных кислот из общего кровотока пациентов с ПБХ минуя печень, неспособную в полной мере осуществлять желчевыделительную функцию [62]. Показано, что концентрация ЛП-Х в плазме определяется степенью холестаза и дефицитом лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ, или фосфатидилхолинстерол-О-трансфераза) [62]. Выявление дефицита ЛХАТ у пациентов с ПБХ требует проведения дифференциальной диагностики с первичным дефицитом ЛХАТ. При первичном дефиците ЛХАТ, врожденном дефекте, наличие ЛП-Х сопровождается низкой концентрацией ХС ЛПВП, анемией, помутнением роговицы и нарушениями функции почек.

Содержание сывороточного холестерина при ПБХ увеличивается из-за присутствия ЛП-Х, который имеет плотность, аналогичную плотности ЛПНП. Это делает ХС ЛП-Х неотличимым от ХС ЛПНП при его количественном определении. Из-за этого сходства в плотности ЛП-Х часто ответственен за ложное повышение уровня ХС ЛПНП при ПБХ. Поэтому при повышении ХС ЛПНП у пациентов с ПБХ требуется осторожная интерпретация и при необходимости проведение исследования на определение ЛП-Х [63]. Было показано *in vitro* и *in vivo*, что ЛП-Х не ингибирует синтез холестерина *de novo* в печени [64–66]. Патогенез появления ЛП-Х при холестазах полностью не выяснен, так же как и не определено место его образования. Высказывается предположение о регургитации желчи в результате холестаза в плазменный компартмент. В результате билиарные ЛП, попадая в плазму крови, не содержащую желчные кислоты и содержащую большую, чем в желчи, концентрацию альбумина, перестраиваются с образованием частиц ЛП-Х с везикулярной структурой [63]. Соотношение альбумин/желчные кислоты в плазме крови важно для формирования и поддержания структурной организации ЛП-Х. При этом концентрация ФЛ и неэстерифицированного холестерина, определяемая в липопротеиновых комплексах печеночной порции желчи, аналогична содержанию ФЛ и свободного холестерина в ЛП-Х [67]. Однако при этом во вновь образовавшихся ЛП-Х увеличивается количество альбумина, и происходит «разбавление» в них концентрации желчных кислот со снижением их количества (до < 0,01%) по сравнению с их количеством (~1–3%) в желчных липопротеинах [10]. Вероятно, происходит перераспределение желчных кислот между желчными и сывороточными липопротеинами. В работе S. Heimerl и соавт. сообщается об идентичном до < 0,01% содержании желчных кислот в ЛПНП у пациентов с холестазом и наличием ЛП-Х [10], в то время как у этих же пациентов в ЛПВП желчные кислоты не обнаруживаются. Подтверждением гипотезы об образовании ЛП-Х в результате регургитации желчи в кровь служат данные, полученные E. Manzato и соавт., которые показали, что липопротеин желчи может быть преобразован в «ЛП-Х-подобный» материал *in vitro* путем добавле-

ния альбумина или сыворотки к нативной желчи [67]. «ЛП-Х-подобный» материал, образованный *in vitro*, имеет физико-химические и химические характеристики, аналогичные или идентичные ЛП-Х, выделенному из сыворотки. И наоборот, инкубация *in vitro* ЛП-Х с желчными кислотами может преобразовывать их в частицы, подобные билиарным липопротеинам [67]. В связи с этим считается, что ЛП-Х представляет собой комбинацию желчного липопротеина и альбумина.

По-видимому, желчные кислоты при ПБХ могут попадать в общий кровоток не только с билиарными липопротеинами. Но их поступление и наличие в крови обязательно будут инициировать образование комплексов с ФЛ и холестерином вследствие мощных детергентных свойств желчных кислот. Образование таких комплексов требует дополнительного синтеза как ФЛ, так и свободного (неэстерифицированного) холестерина. Для синтеза ФЛ необходимы жирные кислоты [9, 10]. Синтез пальмитиновой и олеиновой жирных кислот увеличивается при ПБХ. Эти жирные кислоты являются основными компонентами ФЛ (лецитинов, фосфатидилхолинов) желчи [9, 10]. Также отмечено значительное увеличение уровня ФЛ в плазме крови этих пациентов по сравнению с контролем [68].

ФЛ и неэстерифицированный холестерин в достаточном количестве содержатся в ЛПНП, которые синтезируются в печени и являются основными структурами, транспортирующими холестерин из печени к периферическим тканям и органам. Это позволяет желчным кислотам, попавшим в общий кровоток в результате холестаза, инициировать солюбилизацию ФЛ и холестерина из ЛПНП с образованием мицеллярно-ламеллярных комплексов с вовлечением в этот процесс альбумина плазмы [8]. Жирные кислоты, попавшие в общий кровоток, могут сами встраиваться в ЛПНП. Оба этих механизма могут быть ответственными за повышенный синтез ЛПНП в печени и увеличение их содержания в плазме крови у пациентов с ПБХ. Липидный состав ЛПНП в образцах плазмы крови от пациентов с синдромом холестаза очень похож на липидный состав ЛП-Х с заметным увеличением мононенасыщенных молекул фосфатидилхолина (ФХ 32:1, ФХ 34:1), фосфатидилэтаноламина (ФЭ 32:1, ФЭ 34:1), свободного холестерина, при одновременном снижении уровня эстерифицированного холестерина. Повышенный синтез жирных кислот и ФЛ в печени играет важную роль в образовании ЛП-Х при холестазах [9, 10].

Выявляемое повышение ОХ у пациентов с ПБХ, прежде всего, пытаются рассматривать с точки зрения его влияния на развитие атеросклероза и патологических изменений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных [56, 69, 70]. Однако повышение уровня холестерина у пациентов с ПБХ так же, как увеличение содержания ФЛ, направлено на нейтрализацию детергентного действия желчных кислот, попавших в общий кровоток по мере нарастания холестаза. В этом плане гиперхолестеринемия

при ПБХ является «аномальной» и представляет собой компенсаторный ответ организма на появление желчных кислот в общем кровотоке [39, 55, 62, 69, 70]. Поэтому у пациентов с ПБХ, несмотря на увеличение ОХ в плазме крови, выявляется низкая степень стеатоза печени, повышенный уровень ЛПВП, появление в плазме крови аномального ЛП-Х и низкий риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [39, 55]. У пациентов с ПБХ и высоким уровнем ЛП-Х не происходит возрастания частоты сердечно-сосудистых событий [62]. Исследования Y. Zhang и соавт. показывают, что у пациентов с ПБХ степень стеатоза печени не только самая низкая среди пациентов с хроническими заболеваниями печени, но и ниже, чем у здоровых людей [39].

Наличие ЛП-Х при заболеваниях печени имеет важное клиническое значение, поскольку его обнаружение считается наиболее чувствительным и специфичным биохимическим маркером холестаза [71]. Положительный тест на ЛП-Х показывает более чем 95% соответствие с гистологическими методами, используемыми для подтверждения синдрома холестаза [72]. Однако в связи со сложностью методики определения ЛП-Х и высокой информативностью биохимических маркеров – ЩФ и γ -ГТ – тест на определение ЛП-Х для диагностики состояния холестаза используется редко.

Изменение активности АСТ, АЛТ при ПБХ

На начальной стадии ПБХ основной мишенью для запуска патологического процесса являются холангиоциты. Однако по мере развития дуктулопатии и внутрипеченочного холестаза в патологический процесс вовлекаются и гепатоциты, что приводит к постепенному их повреждению [73]. Поэтому в период формирования ПБХ активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз сыворотки крови, в отличие от γ -ГТ, ЩФ и 5'-НК, длительное время не превышает верхней границы нормы или увеличивается незначительно. АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, тогда как АСТ присутствует как в цитоплазме гепатоцитов, так и в митохондриях [74]. Обе аминотрансферазы относятся к классу ферментов трансаминаз и играют важную роль в метаболизме аминокислот. Они участвуют в ферментативном переаминировании по следующей суммарной реакции: $\text{аминокислота}^1 + \text{кетокислота}^2 \rightleftharpoons \text{аминотрансфераза} \rightleftharpoons \text{аминокислота}^2 + \text{кетокислота}^1$.

У здорового человека эти ферменты обычно высвобождаются из клеток с постоянной скоростью в результате запрограммированной гибели (апоптоз) клеток печени с последующим выбросом ферментов в плазму и их клиренсом из организма [74]. Имеется равновесие между нормальным жизненным циклом гепатоцитов и выведением ферментов из плазмы [74]. Повышенный выброс АЛТ и АСТ из клеток печени в кровоток связан обычно либо с повреждением цитоплазматической мембраны, либо с повышенной гибелью гепатоцитов. Сохранение в пределах нормы

уровня АСТ и АЛТ на ранних стадиях ПБХ свидетельствует о целостности цитоплазматической мембраны гепатоцитов и нормальной скорости апоптоза печеночных клеток [6, 74]. Отмечено, что уровень активности АЛТ при ПБХ выше у мужчин, чем у женщин [75, 76]. Предполагается, что это связано с биологическими и физиологическими особенностями, с уровнем мужских и женских половых гормонов [75, 77, 78].

В клинической практике соотношение АСТ:АЛТ (соотношение, коэффициент Де Ритгиса) часто используют для дифференциальной диагностики. В сочетании с холестатической картиной соотношение АСТ:АЛТ < 1,5 указывает на внепеченочную обструкцию [79]. При холестатических заболеваниях печени коэффициент Де Ритгиса имеет значение на поздних (цирроз) стадиях развития заболевания или для мониторинга эффективности лечения пациентов с ПБХ препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Повышенное отношение АСТ:АЛТ коррелирует со стадией заболевания и превосходит другие негистологические показатели для оценки наличия цирроза при ПБХ, но при этом имеет низкую чувствительность и специфичность – 65–79% [80]. Развитие фиброза на ранних стадиях заболевания ограничено областью мелких и средних желчных протоков. При этом клетки печени довольно долго остаются интактными. Поэтому на ранних стадиях заболевания, до развития выраженных клинических признаков дуктулопатии и холестаза, АЛТ и АСТ не могут быть использованы в качестве косвенных маркеров ранних стадий фиброза печени. На стадии развившегося выраженного холестаза желчные кислоты, накапливаясь в гепатоцитах, запускают процессы повреждения их цитоплазматических мембран, апоптоза и фиброза. В этот период АЛТ и АСТ могут быть использованы для оценки всех этих повреждений. Для прогнозирования развития фиброза предлагается использовать индекс АСТ к тромбоцитам (APRI – AST to platelet ratio index) [81]. Было показано, что параметр APRI имеет определенное значение для диагностики фиброза у пациентов с ПБХ [82].

Несмотря на то что цитоплазматические мембраны гепатоцитов при ПБХ довольно длительное время сохраняют свою целостность, данные электронно-микроскопических исследований показывают нарушение межклеточных контактов [83, 84]. Важной структурой, обеспечивающей механическое сцепление клеток и поддерживающих барьерные свойства тканей, являются плотные контактные комплексы (tight junction). Зона плотного контакта между гепатоцитами ограничивает просвет желчного капилляра, не позволяя желчи проникать в межгепатоцитарное пространство и в область синусоида. Нарушение целостности плотного соединения между печеночными клетками приводит к попаданию компонентов желчи в общий кровоток.

На модели экспериментально индуцированного холестаза у животных обнаружены выраженные изменения в области плотного соединения, приводящие к уменьшению площади контактирующих поверхностей гепатоцитов в два раза [85]. Снижение



Рис. 3. Схема диспергирования биоптата печени для количественного адгезиометрического исследования

взаимодействия между клетками печени при ПБХ может определять более высокие значения соотношения АСТ:АЛТ. При ПБХ выявляется снижение межгепатоцитарных взаимодействий в месте плотного соединения, что связано с повышением давления в желчных капиллярах вследствие холестаза [86]. У пациентов с ПБХ отмечается нарушение межгепатоцитарного взаимодействия, выявленное при электронно-микроскопическом исследовании и адгезиометрическом методе [86]. У пациентов с ПБХ и явной клинической картиной холестаза отмечено нарушение межгепатоцитарного взаимодействия [86]. Ослабление межклеточных контактов приводит к тому, что при механическом диспергировании гепатобиоптата ткани печени гепатоциты отходят друг от друга без разрыва цитоплазматической мембраны (рис. 3). В результате происходит выделение большого числа одиночных клеток и значительно меньше определяется под микроскопом одиночных ядер, образовавшихся в результате механического разрыва мембран вследствие сцепления двух гепатоцитов плотными контактными комплексами (рис. 3). Использование адгезиометрического метода позволяет количественно определить коэффициент разобщенности (K_p) гепатоцитов при холестазе. K_p представляет собой отношение числа одиночных клеток к сумме одиночных клеток и клеточных ядер, выделенных после диспергирования ткани печени: $K_p = N_{кл} / (N_{кл} + N_{я})$.

Чем выше значение K_p , тем сильнее ослаблены межгепатоцитарные контакты. Исследование гепатобиоптатов показало статистически достоверное увеличение (в 4–6 раз) значения K_p у пациентов с ПБХ по сравнению с другими группами больных с хроническими заболеваниями печени без холестаза [86]. Увеличение значения K_p при ПБХ связано с ослаблением межклеточных контактов вследствие повышения давления в желчных капиллярах, связанного с холестазом. Из-за сдавливания клеток отмечалось уменьшение в 1,5–2,0 раза размеров гепатоцитов у пациентов с ПБХ.

Гипербилирубинемия

В связи с вовлечением в патологический процесс гепатоцитов после повреждения холангиоцитов и развития дуктулопии гипербилирубинемия не является характерным признаком начальных стадий ПБХ [87]. В асимптоматической стадии заболевания общий билирубин обычно находится в пределах нормы [3, 79]. Содержание общего билирубина в крови пациентов с ПБХ постепенно возрастает на стадии клинически выраженного холестаза и редко достигает высоких цифр [51]. Повышение уровня билирубина в сыворотке крови у пациентов с ПБХ происходит в основном за счет конъюгированной фракции [88]. Эти данные свидетельствуют о том, что глюкуронирование билирубина в гепатоцитах остается сохранным, а процесс его экскреции нарушается [5].

Причиной развития конъюгированной гипербилирубинемии при ПБХ является затруднение оттока желчи по желчным протокам, связанного с дуктулопией, или изменение активности белков-транспортёров билирубина на апикальной мембране гепатоцитов [88]. Поскольку при ПБХ нарушается целостность межгепатоцитарного взаимодействия и развивается дуктулопия, конъюгированная гипербилирубинемия ассоциируется с затруднением оттока желчи [88]. Последнее связано с дуктулопией мелких и средних желчных протоков [87]. Возникающий застой желчи приводит к повышению давления в желчных капиллярах. Происходят ослабление межклеточных взаимодействий и рефлюкс компонентов желчи, в том числе конъюгированного билирубина, через плотные контактные комплексы в синусоидальное пространство, а затем в общий кровоток.

Повышенное содержание конъюгированного билирубина в желчном капилляре приводит к снижению активности белков-транспортёров билирубина на апикальной мембране гепатоцитов. В результате конъюгированный билирубин накапливается в клетках печени, что было отмечено в биоптатах печени у пациентов с ПБХ [89].

Гипербилирубинемия на поздних стадиях ПБХ может быть дополнительно обусловлена усиленным гемолизом эритроцитов. Поступление в кровь значительного количества желчных кислот вызывает гемолиз эритроцитов вследствие детергентного дей-

вия на цитоплазматические мембраны эритроцитов. В результате усиления гемолиза в крови пациентов с ПБХ на поздних стадиях заболевания повышается и неконъюгированная фракция билирубина. Детергентному действию желчных кислот подвергаются и другие клетки крови: лейкоциты, тромбоциты.

Конъюгированный билирубин может также определяться в моче. При этом уробилиноген экскретируется с мочой пропорционально количеству желчи, поступающей в двенадцатиперстную кишку. У пациентов с ПБХ отмечаются выраженные индивидуальные колебания показателей билирубина. Однако в целом его содержание соответствует стадии заболевания и степени активности патологического процесса [55]. Показано, что билирубин является важным биомаркером для оценки тяжести заболевания [55]. В связи с этим эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) считают, что уровень билирубина в сыворотке крови больных ПБХ является наиболее важным фактором для прогнозирования развития заболевания [90]. Чтобы выделить пациентов с высоким риском развития осложнений, у пациентов с ПБХ используется несколько неинвазивных прогностических шкал, таких как классификация по шкале Чайлда – Пью, модель терминальной стадии заболевания печени (MELD), оценка риска по Мейо (Mayo risk score) и модель Newcastle [91–94]. Все эти шкалы включают уровень билирубина в сыворотке крови [95].

Билирубин является потенциальным ранним маркером печеночной дисфункции [55, 96]. В сочетании с низким содержанием альбумина и низким содержанием тромбоцитов повышенный уровень билирубина в сыворотке крови может быть предвестником прогрессирования заболевания, развития цирроза и портальной гипертензии [55]. Разработан и предложен новый простой метод оценки функции печени, который рассчитывается с использованием только значений сывороточного альбумина и билирубина, – альбумин-билирубиновый показатель (ALBI) [95, 97–99]. Преимущество ALBI заключается в том, что его можно просто рассчитать с помощью объективных анализов крови без субъективных факторов или инвазивных процедур. Альбумин-билирубиновый показатель и шкала Мейо обладают самой высокой прогностической ценностью при прогнозировании исходов заболевания, определении стратегии лечения и сроков проведения трансплантации печени у пациентов с ПБХ [95, 97].

Прогрессирующее повышение уровня билирубина должно вызывать беспокойство, так как является плохим прогностическим признаком и используется как один из важных признаков при определении сроков проведения трансплантации печени у пациента с ПБХ [3, 97]. Считается, что любое повышение уровня билирубина у пациентов с ПБХ является важным неблагоприятным прогностическим фактором с необходимостью оптимизации ведения этих пациентов [97, 100, 101].

Изменение метаболизма меди при ПБХ

При осмотре больных с ПБХ обращают на себя внимание потеря эластичности кожи, ее сухость, а также гиперпигментация. Последняя связана с нарушением обмена меди. Поступающая с пищей медь метаболизируется в печени с образованием комплекса с церулоплазмином [102]. В результате образования комплекса «медь – церулоплазмин» снижаются токсические свойства меди, повышается ее растворимость в водной среде (кровь, желчь), облегчается ее транспорт и выведение из организма. Большая часть меди (около 80%) выводится из организма с желчью. Содержание меди в клетках печени у больных ПБХ значительно возрастает и может достигать 25 мг/100 г сухой ткани печени (в норме до 6 мг/100 г) [103, 104]. Это связано с рефлюксом компонентов желчи в общий кровоток в связи с развитием холестаза, что сопровождается повышением уровня меди в плазме крови. Наряду с этим в связи с внутривенным холестазом происходит снижение скорости экскреции меди через апикальную мембрану гепатоцита в желчный капилляр и ее накопление в печеночных клетках [105]. Накопление меди в гепатоцитах снижает ее всасывание из венозной крови воротной вены, что также приводит к повышению уровня меди в плазме крови. При ПБХ повышенное поступление меди в плазму крови приводит к активации медьсодержащего фермента тирозиназы, что сопровождается повышенным синтезом меланина. Наряду с этим организм пытается вывести избыток меди не только через почки, но и через кожу. Это приводит к отложению меди в эпидермисе, что придает гиперпигментированной коже бронзовый оттенок. Считается, что накопление меди в гепатоцитах у пациентов с ПБХ не оказывает клинически значимого токсического действия на клетки печени, так как выработка церулоплазмينا и его связывание с медью не нарушены [105]. Поэтому типичных гистологических признаков токсического действия меди на клетки печени у больных ПБХ не наблюдается. Так как при ПБХ медь попадает в плазму крови в связанном с церулоплазмином виде, то и кольцо Кайзера – Флейшера у этих пациентов отсутствует. Уровень церулоплазмينا в плазме крови сохраняется в пределах нормы [102]. Все это свидетельствует о сохранении процессов синтеза церулоплазмينا и его конъюгации с медью в гепатоцитах, а также о нарушении выведения комплекса «медь – церулоплазмин» с желчью в результате холестаза. Но происходящее при ПБХ повышение концентрации меди в клетках печени коррелирует со стадией холестаза [105, 106].

Снижение белково-синтетической функции печени. Асцит

Содержание альбуминов и глобулинов в крови больных ПБХ на ранних стадиях заболевания длительное время остается в пределах физиологической нормы [5, 107]. Вместе с тем в сыворотке крови пациентов уже в асимптоматической стадии обнаруживают АМА в диагностическом титре 1:40 и выше.

По мере прогрессирования заболевания наблюдается повышение уровня γ -глобулинов, прежде всего класса IgM [5, 108]. Развитие печеночно-клеточной недостаточности в далекой зашедшей стадии ПБХ приводит к снижению различных функций печени, в первую очередь белково-синтетической. Биохимическими признаками этих нарушений в терминальной стадии заболевания являются гипоальбуминемия, уменьшение содержания в сыворотке крови уровня протромбина, фибриногена, V и VII факторов свертывания крови, снижение концентрации холестерина, гипербилирубинемия. Альбумин – основной синтезируемый в печеночных клетках белок плазмы крови. Главная роль альбумина – участие в поддержании коллоидно-осмотического (онкотического) давления плазмы и объема циркулирующей крови, а также транспорт и депонирование различных веществ. Появление гипоальбуминемии при ПБХ указывает на нарушение белково-синтетической функции гепатоцитов [52]. Исследование содержания щелочной фракции альбумина относится к тестам высокой чувствительности для определения печеночно-клеточной недостаточности [109]. В норме щелочная фракция составляет около 3% от всего альбумина. Период полувыведения щелочной фракции более длительный, чем у других фракций альбумина, в связи с чем при нарушении его синтеза в печени процентное содержание щелочной фракции возрастает (при терминальном циррозе печени – до 50%), в то время как при потерях альбумина с мочой и калом без повреждения печени удельный вес щелочной фракции не изменяется [109]. Развитию гипоальбуминемии при ПБХ способствует гибель значительного (50% и более) количества гепатоцитов, а также нарастание процессов катаболизма вследствие увеличения скорости метаболизма в состоянии покоя и общего термогенеза [9, 52]. Создается метаболическая ситуация перераспределения ресурсов, которая усиливается по мере нарастания холестаза и развития печеночно-клеточной недостаточности. Наряду с уменьшением синтеза белков сыворотки крови в печени пациентов с ПБХ снижается скорость превращения аммиака в мочевины. Все это приводит к резкому снижению уровня циркулирующих в плазме альбуминов и увеличению экскреции азота с мочой [72, 110]. Постепенно в период декомпенсации у пациентов с ПБХ развивается белково-энергетическая недостаточность (БЭН) питания. Клинические проявления нарушения трофологического статуса у пациентов с ПБХ в терминальной стадии заболевания приобретают промежуточную форму БЭН – маразм-квашиоркор [59]. Развитию БЭН способствует снижение всасывания белков в кишечнике. Портальная гипертензия, приводящая к циркуляторной гипоксии слизистой оболочки кишечника и увеличению ее проницаемости, также вызывает повышенную потерю белков. При этом необходимы сокращение приема соли, жидкости и, если отсутствуют признаки печеночной энцефалопатии, включение в рацион

питания продуктов с повышенным содержанием белка [59]. Нутритивная поддержка в этот период должна включать белковые модули с преимущественным содержанием аминокислот с разветвленной цепью и минимальным количеством ароматических аминокислот, а также с разным количеством и соотношением заменимых и незаменимых аминокислот [59, 111]. Следует избегать длительного голодания. Для предотвращения катаболизма белка и поддержания баланса азота рекомендуют прием пищи, содержащей 50 г углеводов, перед сном. Заметное улучшение статуса питания пациентов с ПБХ на стадии развития цирроза и резистентного асцита отмечено после успешного лечения последнего, что подчеркивает важность применения нутритивной поддержки у этих пациентов.

Снижение белково-синтетической функции печеночных клеток и усиление процессов катаболизма белков приводят к развитию недостаточности висцерального пула белков с последующим развитием отеков и асцита. Определенная роль в развитии асцита принадлежит портальной гипертензии. При портальной гипертензии повышается фильтрационное давление в капиллярах, вследствие чего жидкость протопевает в брюшную полость. Появление асцита у больных ПБХ на стадии развития цирроза сопровождается выраженной задержкой и накоплением натрия в межклеточном пространстве. Происходит постепенное увеличение объема живота, может появиться одышка. Причиной увеличения живота является не только скопление асцитической жидкости, но и раздутые газом петли кишечника в результате дисбиоза. Наиболее ранним симптомом асцита является притупление перкуторного звука в боковых отделах живота. Развитие асцита при ПБХ свидетельствует о печеночно-клеточной недостаточности с портальной гипертензией.

Изменения свертывающей системы крови при ПБХ

Прокоагуляционные, антикоагуляционные и фибринолитические лабораторные показатели на ранних стадиях ПБХ остаются в пределах нормальных значений или изменения могут быть минимальными и практически не выявляться [112–114]. В процессе развития заболевания, как правило, сохраняется равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами, но часто со сниженным балансом [112]. Сохраняющаяся в это время белково-синтетическая функция гепатоцитов позволяет поддерживать в равновесии прокоагуляционную и антикоагулянтную систему свертывания крови [115]. В терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, что может приводить как к кровотечениям, так и к развитию тромбозов [116, 117]. У части пациентов с ПБХ снижение белково-синтетической функции гепатоцитов приводит к уменьшению синтеза факторов свертывания (факторов II, VII, IX, X, XIII) в меньшей степени, чем естественных антикоагулянтов (протеина S, С и/или анти-

тромбина III) [114, 118]. Возникает дисбаланс между снижением уровня естественных антикоагулянтов и снижением содержания факторов свертывания крови. Более низкая концентрация витамин-К-зависимых гликопротеинов С и S может способствовать повышенному тромбообразованию.

Гиперкоагуляция определяется у части пациентов с ПБХ с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) задолго до стадии развития цирроза [119–121]. То есть активация коагуляции является одним из частых признаков нарушения системы свертывания крови при холестатических заболеваниях печени в период его развития [119, 120, 122, 123]. ТЭГ и тромбоэластометрия (ROTEM) являются общепринятыми тестами коагуляции, которые позволяют оценить суммарные свойства свертывающей системы плазмы крови с учетом клеточных и плазменных ее компонентов [124, 125]. ТЭГ позволяет определять взаимодействие плазменных факторов свертывания, тромбоцитов и эндотелиоцитов сосудов и благодаря этому оценить состояние гипо- и гиперкоагуляции. На основе параметров тромбоэластограммы Z. Ven-Agi и соавт. показали, что у пациентов с ПБХ гиперкоагуляция наблюдается чаще, чем у здоровых добровольцев ($p = 0,005$) [119]. До настоящего времени остается неясным механизм развития гиперкоагуляции у части пациентов с ПБХ.

Гемостатическая система находится в тонком равновесии между протромботическими и антитромботическими процессами, направленными на предотвращение спонтанного тромбообразования [116, 117]. При инициации свертывания крови необходимо высокоспецифичное взаимодействие между факторами свертывания и компонентами клеточной мембраны тромбоцитов и эндотелиоцитов сосудов [126–131].

Гемостаз существенно зависит от ФЛ клеточных мембран, взаимодействующих с факторами свертывания крови [132–134]. В норме цитоплазматическая мембрана тромбоцитов и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды, имеет поперечную асимметрию: в наружном лепестке цитоплазматической мембраны содержатся преимущественно нейтральные ФЛ (фосфатидилхолин и сфингомиелин), а во внутреннем – отрицательно заряженные ФЭ и ФС [132–134]. То есть в норме внешняя поверхность плазматических мембран клеток не заряжена [135].

Наибольшей коагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные ФЛ – ФС и ФЭ, которые в больших концентрациях присутствуют на внутреннем лепестке цитоплазматической мембраны [134], что затрудняет их контакт с факторами свертывания. Мембранные ферменты: флоспаза, скрамблаза и аминоксфосфолипидная транслоказа (флиппаза) – регулируют движение ФЛ и поддерживают эту динамическую асимметрию в устойчивом состоянии. При повреждении клеточной мембраны ФС и ФЭ становятся доступными для взаимодействия с факторами свертываемости, инициируя процесс коагуляции.

Инициаторами развития гиперкоагуляции уже на ранних стадиях ПБХ могут выступать желчные кислоты, попадающие в общий кровоток в результате внутрипеченочного холестаза. Попадая в общий кровоток, желчные кислоты способны влиять на фосфолипидный состав цитоплазматических мембран форменных элементов крови, в частности тромбоцитов и эндотелия сосудов, нарушая поперечную асимметрию мембран. Желчные кислоты, являясь сильными детергентами, могут захватывать нейтральные ФЛ с внешнего лепестка цитоплазматической мембраны форменных элементов крови, прежде всего тромбоцитов и эндотелиоцитов (рис. 4). При этом отрицательно заряженные ФЛ могут «перескакивать» по механизму flip-flop с внутреннего лепестка цитоплазматической мембраны на внешний.

При нарушении поперечной асимметрии мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудов на их поверхности формируются отрицательно заряженные (тромбогенные) участки и экспонируется апопротеин III тканевого фактора (ТФ). Появление отрицательно заряженных ФЛ и ТФ на внешнем лепестке цитоплазматической мембраны приводит к активации тромбоцитов, а эндотелиоциты становятся доступными для плазменных факторов свертывания крови. ТФ является основным физиологическим инициатором коагуляции *in vivo* вследствие его взаимодействия с протеазой фактора свертывания VII/VIIa и экспрессируется большинством клеточных компонентов сосудистой стенки [136]. На поверхности цитоплазматической мембраны может формироваться первый ферментный комплекс прокоагулянтного пути свертывания крови, состоящий из фактора VII свертывания, ТФ и катиона кальция Ca^{2+} (VII-ТФ- Ca^{2+}). Все это может способствовать адгезии активированных тромбоцитов на сосудистой стенке и запускать процесс тромбообразования (рис. 4).

Кроме того, в плазме крови пациентов, находящихся в предтромботическом состоянии, зарегистрировано повышенное содержание микрочастиц (МЧ), которые на своей поверхности содержат активированные ТФ⁺ и ФС⁺ [137, 138]. МЧ являются внеклеточными везикулами и представляют собой субмикронные, неповрежденные мембранные везикулы, которые высвобождаются из клеток после их активации или во время апоптоза [139]. Микрочастицы – это везикулы клеточного происхождения размером 0,1–1 мкм, которые не имеют ядра, не обладают синтетической способностью, но могут содержать белки цитоскелета, а на внешнем лепестке мембраны – некоторое количество ФС [140]. МЧ присутствуют в кровотоке как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях [141]. Нормальные базальные уровни МЧ отражают строго контролируемый баланс между выживанием, пролиферацией и гибелью клеток [141]. МЧ участвуют в различных жизненно важных биологических функциях, таких как гемостаз, коагуля-

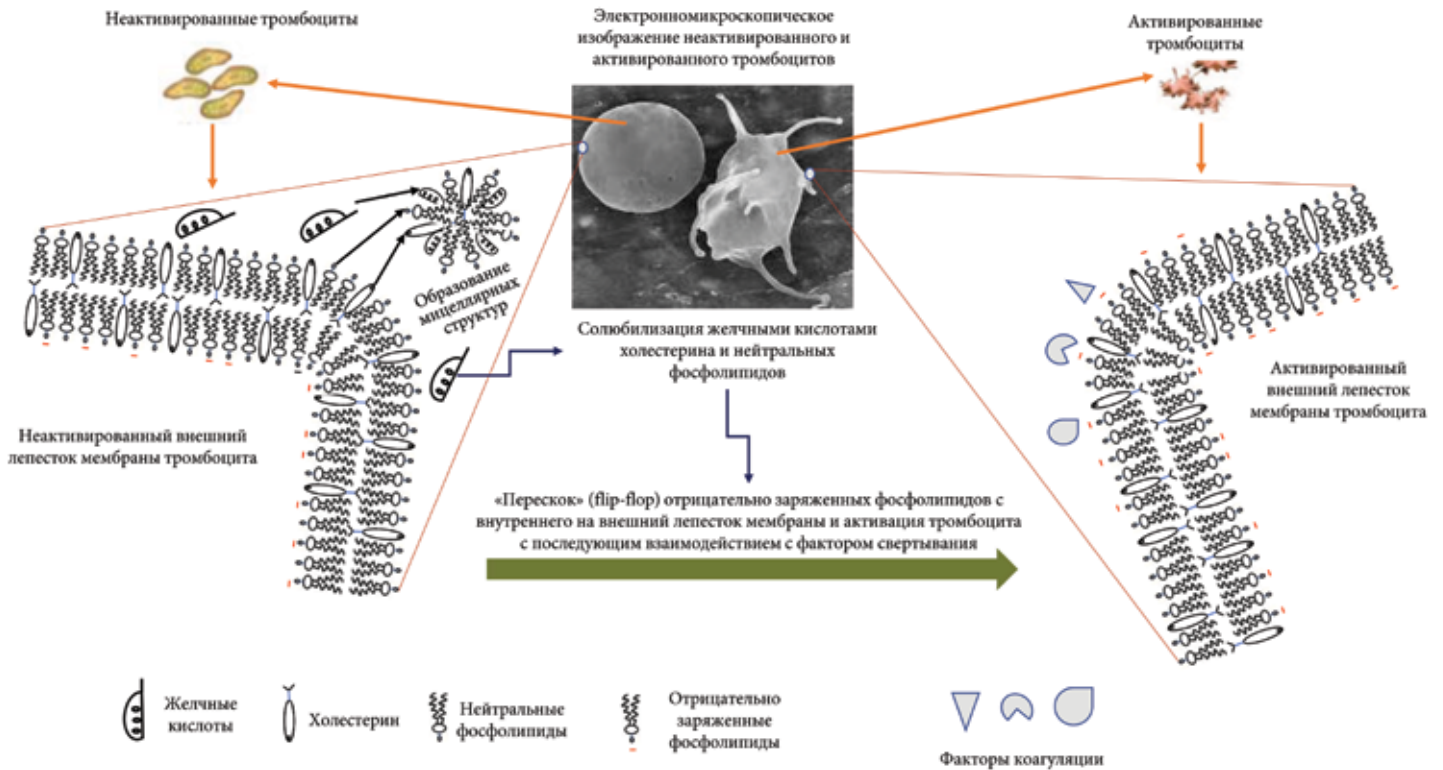


Рис. 4. Модель активации мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов желчными кислотами при холестатических заболеваниях печени

ция, воспаление и ангиогенез [142]. МЧ считаются циркулирующим в крови хранилищем биоактивных молекул, которые при правильной интерпретации могут свидетельствовать о состоянии организма и быть использованы в качестве биомаркеров различных патологических состояний [135–141]. МЧ могут образовываться в результате формирования пузырьков (блеббинга) на мембранах форменных элементов крови и эндотелиоцитов с последующим отрывом пузырька, образованием и высвобождением МЧ [137, 138]. МЧ могут высвобождаться из инактивированных тромбоцитов [143]. В этом смысле МЧ могут действовать как сигнальные молекулы для системы гемостаза благодаря экспрессии различных белков и липидов на их поверхности, таких как ТФ и ФС [144]. Известно, что ряд веществ, таких как эндотоксины или цитокины, могут выступать в качестве специфических стимуляторов индукции образования МЧ [145]. Можно предположить, что у пациентов с ПБХ индукторами образования МЧ, обогащенных ТФ и отрицательно заряженным ФС, служат желчные кислоты, попавшие в системный кровоток в результате холестаза. При этом потеря асимметрии ФЛ с экспозицией ФС на внешний лепесток клеточной мембраны представляется важным для формирования таких МЧ с наличием на их поверхности одновременно активированных ТФ⁺ и ФС⁺ [137, 146]. Блеббинг, являющийся интегральным показателем влияния индуцирующих и повреждающих факторов на мембраны клеток, а также потеря асимметрии ФЛ в цитоплазматиче-

ческих мембранах форменных элементов крови, в частности тромбоцитов, могут приводить к образованию и высвобождению МЧ [137]. Показано, что полученные из тромбоцитов МЧ обладают в 50–100 раз большей прокоагулянтной активностью, чем сами активированные тромбоциты [147]. Как экспозицией ФС, так и наличием ТФ в мембранах МЧ можно объяснить их прокоагулянтные свойства: ФС действует как каталитическая поверхность для сборки ферментативных комплексов коагуляции, а ТФ считается основным инициатором каскада коагуляции во внешнем пути [137, 148]. Клеточные МЧ и их предполагаемые функции в отношении коагуляции, ангиогенеза, воспаления и сосудистой функции изложены в обзоре Н. El-Gamal и соавт. [141]. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные об участии МЧ в дисбалансе системы гемостаза при развитии гиперкоагуляции у пациентов с холестатическими заболеваниями печени. Изучение МЧ при холестатических заболеваниях печени может помочь понять механизм развития склонности к тромбообразованию у этих пациентов.

Заключение

Развивающееся нарушение процессов желчеотделения и энтерогепатической циркуляции желчных кислот у пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях приводит к поступлению желчных кислот в общий кровоток, что по мере нарастания холестаза сопровождается изменением биохимических показателей: повышается количество желчных кислот, холесте-

рина, ФЛ, жирных кислот, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, билирубина, меди, γ -глобулинов; появляется ЛП-Х; снижается уровень общего белка в основном вследствие альбуминовой фракции; повышается активность ферментов ЩФ, γ -ГТ, ЛАП и 5'-НК. Поступление желчных кислот в плазму крови больных ПБХ является одной из причин развития зуда уже в бессимптомной стадии заболевания и нарушений липидного обмена. В крови больных ПБХ повышается уровень ОХ, ФЛ, жирных кислот, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, появляется аномальный ЛП-Х. Последний представляет собой липопротеиновую частицу, в которой помимо ФЛ и холестерина присутствуют желчные кислоты, попавшие в общий кровоток в результате холестаза. ЛП-Х выполняет транспортную функцию в плазме крови подобно другим липопротеинам крови. Синтез ЛП-Х у больных ПБХ является важным механизмом инактивации желчных кислот в плазме крови. Содержание ЛП-Х хорошо коррелирует с уровнем желчных кислот в плазме крови, но не с уровнем ОХ. Образование ЛП-Х при ПБХ можно рассматривать как защитный механизм в ответ на развивающийся холестаз. Гиперхолестеремия при ПБХ не сопровождается увеличением частоты сердечно-сосудистых событий и поэтому называется «аномальной».

Ортофосфат, необходимый для повышенного синтеза ФЛ, образуется в результате увеличения активности ферментов ЩФ и 5'-НК. Повышение активности этих ферментов происходит вследствие увеличения их синтеза в печени и желчных протоках, что обуславливает более активную доставку аминокислот в гепатоциты и эндотелиальные клетки желчных капилляров. В связи с этим уже в бессимптомной стадии ПБХ наблюдается повышение активности γ -ГТ. Основное клиническое значение измерения уровня ЩФ, 5'-НК и γ -ГТ в сыворотке крови заключается в ранней диагностике ПБХ. Активность ЛАП при наличии повышенной активности ЩФ определяется с целью проведения дифференциальной

диагностики заболеваний гепатобилиарной системы и заболеваний костной ткани.

Развивающееся нарушение процессов желчеотделения уже на ранних стадиях заболевания вызывает повышение давления в желчных капиллярах, которое увеличивается по мере нарастания внутрипеченочного холестаза, что сопровождается нарушением межклеточных контактов при сохраняющейся целостности цитоплазматических мембран гепатоцитов. На поздних стадиях заболевания накопление желчных кислот в гепатоцитах сопровождается нарушением целостности и проницаемости их цитоплазматических мембран, что проявляется повышением активности АЛТ и АСТ, а также нарушением обмена меди и билирубина. Последнее проявляется гиперпигментацией кожи и конъюгированной гипербилирубинемией с желтухой. При ПБХ развитие стадии декомпенсированного цирроза может приводить к повышению уровня и неконъюгированного билирубина. Развитие цирроза печени на поздней стадии ПБХ сопровождается нарушением белково-синтетической функции клеток печени. Это приводит к развитию дефицита висцерального пула белков, а изменение онкотического давления – к развитию отеков и асцита. Белково-синтетическая дисфункция клеток печени способствует снижению синтеза белков свертывающей и антисвертывающей систем крови. Смещение баланса между этими системами может сопровождаться как гипо-, так и гиперкоагуляцией. Дисбаланс, связанный с более низкой концентрацией витамин-К-зависимых гликопротеинов С и S по сравнению со сниженным уровнем факторов свертывания крови, может способствовать увеличению тромбообразования. Выраженность гипербилирубинемии и гипоальбуминемии позволяет оценить гепатоцеллюлярную недостаточность, что используется в прогностических шкалах. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Gerussi A., Paraboschi E.M., Cappadona C., et al. The role of epigenetics in primary biliary cholangitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (9): 4873.
2. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (37): 5292–5304.
3. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica.* 2021; 113: 170–184.
4. Lowe D., Sanvictores T., Zubair M., John S. Alkaline Phosphatase. 2023 Oct 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
5. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (25): 7683–708.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67 (1): 145–172.
7. De Veer R.C., van Hooff M.C., da Silva G., et al. Quality of life in Dutch patients with primary biliary cholangitis: discrepancies between patients' perspectives and objective disease parameters. *Hepatol. Res.* 2023; 53 (5): 401–408.
8. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Features of lipid metabolism disorders in primary biliary cholangitis. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 3046.

9. Green J.H., Bramley P.N., Losowsky M.S. Are patients with primary biliary cirrhosis hypermetabolic? A comparison between patients before and after liver transplantation and controls. *Hepatology*. 1991; 14 (3): 464–472.
10. Heimerl S., Boettcher A., Kaul H., Liebisch G. Lipid profiling of lipoprotein X: implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1861 (8 Pt A): 681–687.
11. Hall P., Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? *Ulster Med. J.* 2012; 81 (1): 30–36.
12. Мецлер Д. Биологическая химия. Изд. 2-е. М.: Мир, 1980.
13. Решетняк В.И., Христианович Д.С., Логинов А.С. и др. ³¹P-ЯМР спектроскопия печени и желчи человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1988; 106 (12): 678–681.
14. Иванченкова Р.А. Нейрогуморальная регуляция процессов желчеобразования и желчеотделения. Клиническая медицина. 1986; 64 (4): 24–32.
15. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor. Dig. Dis.* 2023; 2: 149–171.
16. Alvaro D., Benedetti A., Marucci L., et al. The function of alkaline phosphatase in the liver: regulation of intrahepatic biliary epithelium secretory activities in the rat. *Hepatology*. 2000; 32 (2): 174–184.
17. Hatoff D.E., Toyota N., Wong C., et al. Rat liver alkaline phosphatases. Evidence hepatocytes and portal triad enzymes differ. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30 (6): 564–572.
18. Kryszewski A.J., Neale G., Whitfield J.B., Moss DW. Enzyme changes in experimental biliary obstruction. *Clin. Chim. Acta*. 1973; 47 (2): 175–182.
19. Cabrera-Abreu J.C., Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann. Clin. Biochem.* 2002; 39 (Pt 1): 22–25.
20. Gerussi A., Bernasconi D.P., O'Donnell S.E., et al. Measurement of gamma glutamyl transferase to determine risk of liver transplantation or death in patients with primary biliary cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (8): 1688–1697.e14.
21. Theise N.D., Crawford J.M., Nakanuma Y., Quaglia A. Canal of Hering loss is an initiating step for primary biliary cholangitis (PBC): a hypotheses. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109680.
22. Kennedy L., Francis H., Invernizzi P., et al. Secretin/secretin receptor signaling mediates biliary damage and liver fibrosis in early-stage primary biliary cholangitis. *FASEB J.* 2019; 33 (9): 10269–10279.
23. Beuers U., Hohenester S., de Buy Wenniger L.J., et al. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010; 52 (4): 1489–1496.
24. Hohenester S., Wenniger L.M., Paulusma C.C., et al. A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology*. 2012; 55 (1): 173–183.
25. Liu T., Wang X., Karsdal M.A., et al. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark. Insights*. 2012; 7: 105–117.
26. Chin J.L., Pavlides M., Moolla A., Ryan J.D. Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy? *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 159.
27. Agbim U., Asrani S.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13 (4): 361–374.
28. Prieto J., Banales J.M., Medina J.F. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2021; 37 (2): 91–98.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51 (2): 237–267.
30. Heathcote E.J. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000; 31 (4): 1005–1013.
31. Sokol R.J., Winklhofer-Roob B.M., Devereaux M.W., McKim J.M. Jr. Generation of hydroperoxides in isolated rat hepatocytes and hepatic mitochondria exposed to hydrophobic bile acids. *Gastroenterology*. 1995; 109 (4): 1249–1256.
32. Sokol R.J., Straka M.S., Dahl R., et al. Role of oxidant stress in the permeability transition induced in rat hepatic mitochondria by hydrophobic bile acids. *Pediatr. Res.* 2001; 49 (4): 519–531.
33. Sokol R.J., Dahl R., Devereaux M.W., et al. Human hepatic mitochondria generate reactive oxygen species and undergo the permeability transition in response to hydrophobic bile acids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (2): 235–243.
34. García-Marín J.J., González J., Esteller A. Influence of dehydrocholate on bilirubin transport into bile in the rat. *Digestion*. 1986; 33 (2): 80–88.
35. Greim H., Trülsch D., Roboz J., et al. Mechanism of cholestasis. 5. Bile acids in normal rat livers and in those after bile duct ligation. *Gastroenterology*. 1972; 63 (5): 837–845.
36. Greim H., Trülsch D., Czygan P., et al. Mechanism of cholestasis. 6. Bile acids in human livers with or without biliary obstruction. *Gastroenterology*. 1972; 63 (5): 846–850.
37. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Liver and Bile Formation Mechanisms. Riga, Latvia: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2021. 105 p.
38. Alme B., Bremmelgaard A., Sjøvall J., Thomassen G. Complexity of bile acid mixture in human urine. In: Matern S., Hackenschmidt J., Back P., Gerok W., editors. *Advances in bile acid research*. Stuttgart, New York, 1974: 145–148.

39. Zhang Y., Hu X., Chang J., et al. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 395.
40. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis. *Liver Res.* 2020; 4 (2): 47–63.
41. Fiorucci S., Cipriani S., Baldelli F., Mencarelli A. Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders. *Prog. Lipid Res.* 2010; 49 (2): 171–185.
42. Inagaki T., Choi M., Moschetta A., et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005; 2 (4): 217–225.
43. Roda E., Cipolla A., Salzetta A., et al. Influence of ursodeoxycholic acid on biliary lipids. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1994; 204: 16–18.
44. Alvaro D., Angelico M., Cantafora A., et al. Biliary secretion of phosphatidylcholine and its molecular species in cholecystectomized T-tube patients: effects of bile acid hydrophilicity. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 1986; 36 (2): 125–135.
45. Carulli N., Bertolotti M., Carubbi F., et al. Review article: effect of bile salt pool composition on hepatic and biliary functions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14 (2): 14–18.
46. Reshetnyak V.I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7341–7360.
47. Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (12): 1261–1273.
48. Ros E., García-Pugés A., Reixach M., et al. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1984; 87 (1): 180–187.
49. Chen W., Wei Y., Xiong A., et al. Comprehensive analysis of serum and fecal bile acid profiles and interaction with gut microbiota in primary biliary cholangitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 58 (1): 25–38.
50. Ahmed M. Functional, diagnostic and therapeutic aspects of bile. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2022; 15: 105–120.
51. Han W., Huang C., Zhang Q., et al. Alterations in gut microbiota and elevated serum bilirubin in primary biliary cholangitis patients treated with ursodeoxycholic acid. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52 (2): e13714.
52. Traub J., Reiss L., Aliwa B., Stadlbauer V. Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 540.
53. DiBaise J.K., Paustian F.F. Steatorrhea and weight loss in a 72-year-old man: primary biliary cirrhosis? Celiac disease? Bacterial overgrowth? What else? *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (11): 2226–2230.
54. Gylling H., Färkkilä M., Vuoristo M., Miettinen T.A. Metabolism of cholesterol and low- and high-density lipoproteins in primary biliary cirrhosis: cholesterol absorption and synthesis related to lipoprotein levels and their kinetics. *Hepatology.* 1995; 21 (1): 89–95.
55. Galoosian A., Hanlon C., Zhang J., et al. Clinical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8: 49–60.
56. Crippin J.S., Lindor K.D., Jorgensen R., et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? *Hepatology.* 1992; 15 (5): 858–862.
57. Names K., And F., Gylling H., Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: from molecular mechanisms to clinical implications. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (22): 924–932.
58. Решетняк В.И., Маев И.В. Дислипидемия и ее особенности при первичном билиарном холангите. *Здравоохранение Таджикистана.* 2023; 1: 119–130.
59. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Mechanism for development of malnutrition in primary biliary cholangitis. *World J. Meta-Anal.* 2022; 10: 81–98.
60. Liu W.Y., Xie D.M., Zhu G.Q., et al. Targeting fibroblast growth factor 19 in liver disease: a potential biomarker and therapeutic target. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2015; 19 (5): 675–685.
61. Jahn C.E., Schaefer E.J., Taam L.A., et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology.* 1985; 89 (6): 1266–1278.
62. Ashorobi D., Liao H. Lipoprotein X-Induced Hyperlipidemia. 2024 Jan 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.*
63. Donato L.J., Meeusen J.W. Chapter 28. Lipids and lipoproteins. In: Clarke W., Marzinke M.A., eds. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry.* 4th edition. Academic Press, 2020.
64. Walli A.K., Seidel D. Role of lipoprotein-X in the pathogenesis of cholestatic hypercholesterolemia. Uptake of lipoprotein-X and its effect on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and chylomicron remnant removal in human fibroblasts, lymphocytes, and in the rat. *J. Clin. Invest.* 1984; 74 (3): 867–879.
65. Liersch M., Baggio G., Heuck C.C. Effect of lipoprotein-X on hepatic cholesterol synthesis. *Atherosclerosis.* 1977; 26 (4): 505–514.
66. Edwards C.M., Otal M.P., Stacpoole P.W. Lipoprotein-X fails to inhibit hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase in HepG2 cells. *Metabolism.* 1993; 42 (7): 807–813.
67. Manzato E., Fellin R., Baggio G., et al. Formation of lipoprotein-X. Its relationship to bile compounds. *J. Clin. Invest.* 1976; 57 (5): 1248–1260.
68. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 291–308.
69. Sorokin A., Brown J.L., Thompson P.D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2007; 194 (2): 293–299.

70. Chang P.Y., Lu S.C., Su T.C., et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. *J. Lipid. Res.* 2004; 45 (11): 2116–2122.
71. Seidel D. Lipoproteins in liver disease. *J. Clin. Chem. Biochem.* 1987; 25 (9): 541–551.
72. Heintz R.E., Tennant H.M., Ricketts J.C., et al. Lipoprotein-X disease in the setting of severe cholestatic hepatobiliary autoimmune disease. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11 (1): 282–286.
73. Chang J.C., Go S., Verhoeven A.J., et al. Role of the bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase in cholangiocyte apoptosis in primary biliary cholangitis; a new hypothesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864: 1232–1239.
74. Botros M., Sikaris K.A. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin. Biochem. Rev.* 2013; 34 (3): 117–130.
75. Durazzo M., Belci P., Collo A., et al. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (9): 2127–2135.
76. Muratori P., Granito A., Pappas G., et al. Clinical and serological profile of primary biliary cirrhosis in men. *QJM.* 2007; 100 (8): 534–535.
77. Floreani A., Cazzagon N., Boemo D.G., et al. Female patients in fertile age with chronic hepatitis C, easy genotype, and persistently normal transaminases have a 100% chance to reach a sustained virological response. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23 (11): 997–1003.
78. Asselta R., Paraboschi E.M., Gerussi A., et al. X Chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis. *Gastroenterology.* 2021; 160 (7): 2483–2495.e26.
79. Nguyen K.D., Sundaram V., Ayoub W.S. Atypical causes of cholestasis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (28): 9418–9426.
80. Alempijevic T., Krstic M., Jessica R., et al. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (5): 591–594.
81. Loaeza-del-Castillo A., Paz-Pineda F., Oviedo-Cárdenas E., et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann. Hepatol.* 2008; 7 (4): 350–357.
82. Umemura T., Joshita S., Sekiguchi T., et al. Serum wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2-binding protein level predicts liver fibrosis and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110 (6): 857–864.
83. Boyer B., Thiery J.P. Epithelial cell adhesion mechanisms. *J. Membr. Biol.* 1989; 112 (2): 97–108.
84. Boyer J.L. Bile formation and secretion. *Compr. Physiol.* 2013; 3 (3): 1035–1078.
85. Boyer J.L. Tight junctions in normal and cholestatic liver: does the paracellular pathway have functional significance? *Hepatology.* 1983; 3 (4): 614–617.
86. Решетняк В.И., Логинов А.С., Туманова Н.Б. и др. Исследование адгезии гепатоцитов при хронических диффузных заболеваниях печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1989; 108 (8): 160–162.
87. Решетняк В.И., Маев И.В. Механизм повреждения мелких холангиоцитов при первичном билиарном холангите. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (2): 72–84.
88. Levitt D.G., Levitt M.D. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 307–328.
89. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11 (2): 272–276.
90. Lindor K.D., Bowler C.L., Boyer J., et al. Primary biliary cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019; 69 (1): 394–419.
91. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001; 33 (2): 464–470.
92. Van Dam G.M., Verbaan B.W., Therneau T.M., et al. Primary biliary cirrhosis: Dutch application of the Mayo Model before and after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44 (15): 732–743.
93. Prince M., Chetwynd A., Newman W., et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology.* 2002; 123 (4): 1044–1051.
94. Murtaugh P.A., Dickson E.R., Van Dam G.M., et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology.* 1994; 20 (1 Pt 1): 126–134.
95. Ito T., Ishigami M., Morooka H., et al. The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 17812.
96. Parés A., Rodés J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin. Liver Dis.* 2003; 7 (4): 779–794.
97. Xu S.X., Yang F., Ge N., et al. Role of albumin-bilirubin score in non-malignant liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (9): 999–1004.
98. Chan A.W., Chan R.C., Wong G.L., et al. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: albumin-bilirubin score. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30 (9): 1391–1396.
99. Johnson P.J., Berhane S., Kagebayashi C., et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach – the ALBI grade. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (6): 550–558.

100. Hirschfield G., Lleo A., Jones D., Dyson J.K. Holistic patient care in primary biliary cholangitis: managing both the disease and the symptoms. *EMJ Hepatol.* 2022; 10: 22–31.
101. Goet J.C., Murillo Perez C.F., Harms M.H., et al. A comparison of prognostic scores (Mayo, UK-PBC, and GLOBE) in primary biliary cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116 (7): 1514–1522.
102. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. М.: Медицина, 1985.
103. Smallwood R.A., Williams H.A., Rosenoer V.M., Sherlock S. Liver-copper levels in liver disease: studies using neutron activation analysis. *Lancet.* 1968; 2 (7582): 1310–1313.
104. Schwabe U., Friedrich K. Die Bedeutung des Eisen- und Kupfergehaltes der Leber für die Differential diagnose chronischer Leberkrankheiten [Significance of the iron and copper content of the liver for the differential diagnosis of chronic liver diseases]. *Z. Gastroenterol.* 1990; 28 (7): 353–357.
105. Epstein O., Arborgh B., Sagiv M., et al. Is copper hepatotoxic in primary biliary cirrhosis? *J. Clin. Pathol.* 1981; 34 (10): 1071–1075.
106. Goldfischer S., Popper H., Sternlieb I. The significance of variations in the distribution of copper in liver disease. *Am. J. Pathol.* 1980; 99 (3): 715–730.
107. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (45): 7250–7262.
108. Wang C.R., Tsai H.W. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (23): 2527–2545.
109. Давыдова А.В. Биохимический анализ крови в дифференциальной диагностике заболеваний печени: учебное пособие для врачей. Иркутск: ИГМУ, 2013.
110. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr. Res.* 2020; 74: 1–9.
111. Лысыков Ю.А. Аминокислоты в питании человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 1: 88–105.
112. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 2 (12): 82–91.
113. Тугушев А.С. Цирроз печени и тромбоз. Запорожский медицинский журнал. 2010; 12 (3): 78–83.
114. Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П., и др. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию. Вестник ВГМУ. 2013; 4: 79–91.
115. Harrison M.F. The misunderstood coagulopathy of liver disease: a review for the acute setting. *West J. Emerg. Med.* 2018; 19 (5): 863–871.
116. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (48): 7725–7736.
117. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М. и др. Заболевания печени и гемостаз (обзор). Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (6): 80–93.
118. Mannucci P.M., Viganò S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet.* 1982; 2 (8296): 463–467.
119. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D., et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J. Hepatol.* 1997; 26: 554–559.
120. Pihusch R., Rank A., Göhring P., et al. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J. Hepatol.* 2002; 37 (5): 548–555.
121. Krzanicki D., Sugavanam A., Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl.* 2013; 19 (8): 852–861.
122. Sullivan B.P., Weinreb P.H., Violette S.M., Luyendyk J.P. The coagulation system contributes to alphaVbeta6 integrin expression and liver fibrosis induced by cholestasis. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (6): 2837–2849.
123. Joshi N., Kopec A.K., O'Brien K.M., et al. Coagulation-driven platelet activation reduces cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (1): 57–71.
124. Shaydakov M.E., Blebea J. Thromboelastography (TEG). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.*
125. Dumitrescu G., Januszkiewicz A., Agren A., et al. Thromboelastometry: relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (23): e7101.
126. Smith S.A., Morrissey J.H. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21 (5): 388–394.
127. Tavoosi N., Davis-Harrison R.L., Pogorelov T.V., et al. Molecular determinants of phospholipid synergy in blood clotting. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (26): 23247–2353.
128. Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H. Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry.* 2013; 52 (33): 5545–5552.
129. Boettcher J.M., Davis-Harrison R.L., Clay M.C., et al. Atomic view of calcium-induced clustering of phosphatidylserine in mixed lipid bilayers. *Biochemistry.* 2011; 50 (12): 2264–2273.
130. Morrissey J.H., Tajkhorshid E., Sligar S.G., Rienstra C.M. Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. *Thromb. Res.* 2012; 129 (2): S8–10.

131. Muller M.P., Wang Y., Morrissey J.H., Tajkhorshid E. Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15 (10): 2005–2016.
132. Gao C., Xie R., Yu C., et al. Thrombotic role of blood and endothelial cells in uremia through phosphatidylserine exposure and microparticle release. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0142835.
133. He Z., Zhang Y., Cao M., et al. Increased phosphatidylserine-exposing microparticles and their originating cells are associated with the coagulation process in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (5): 747–759.
134. Zhao L., Wu X., Si Y., et al. Increased blood cell phosphatidylserine exposure and circulating microparticles contribute to procoagulant activity after carotid artery stenting. *J. Neurosurg.* 2017; 127 (5): 1041–1054.
135. Hugel B., Martínez M.C., Kunzelmann C., Freyssinet J.M. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20: 22–27.
136. Key N.S., Mackman N. Tissue factor and its measurement in whole blood, plasma, and microparticles. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36 (8): 865–875.
137. Mooberry M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A.* 2016; 89 (2): 111–122.
138. Owens A.P. 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ. Res.* 2011; 108 (10): 1284–1297.
139. Shet A.S. Characterizing blood microparticles: technical aspects and challenges. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4 (4): 769–774.
140. Hargett L.A., Bauer N.N. On the origin of microparticles: from "platelet dust" to mediators of intercellular communication. *Pulm. Circ.* 2013; 3 (2): 329–340.
141. El-Gamal H., Parray A.S., Mir F.A., et al. Circulating microparticles as biomarkers of stroke: a focus on the value of endothelial- and platelet-derived microparticles. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (10): 16739–16754.
142. Herring J.M., McMichael M.A., Smith S.A. Microparticles in health and disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2013; 27 (5): 1020–1033.
143. Cauwenberghs S., Feijge M.A., Harper A.G., et al. Shedding of procoagulant microparticles from unstimulated platelets by integrin-mediated destabilization of actin cytoskeleton. *FEBS Lett.* 2006; 580 (22): 5313–5320.
144. Hoyer F.F., Nickenig G., Werner N. Microparticles – messengers of biological information. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14 (9): 2250–2256.
145. Horstman L.L., Jy W., Jimenez J.J., et al. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J. Med.* 2004; 53 (4): 210–230.
146. Morel O., Jesel L., Freyssinet J.M., Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (1): 15–26.
147. Sinauridze E.I., Kireev D.A., Popenko N.Y., et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (3): 425–434.
148. Meziani F., Tesse A., Andriantsitohaina R. Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (1): 75–84.

Mechanism of Development of Laboratory Signs in Primary Biliary Cholangitis and Their Diagnostic Value

I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS, V.I. Reshetnyak, PhD, Prof.

Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Vasily I. Reshetnyak, vasilyi.reshetnyak@yandex.ru

Primary biliary cholangitis (PBC), previously known as primary biliary cirrhosis until 2015, is a chronic cholestatic progressive liver disease related to cholangiopathies. Damage to cholangiocytes triggers the development of intrahepatic cholestasis, progression of which leads to liver cirrhosis in the terminal stage of the disease. The developing disturbance of biliary excretion and enterohepatic circulation of bile acids in patients with PBC already at early stages leads to the appearance of laboratory signs of the disease. Understanding of pathophysiological mechanisms of development of these signs is important both for diagnostics and treatment of patients with PBC. Diagnosis of early stages of the disease contributes to its more effective treatment. New scientific data on the problem of PBC have been accumulated. The purpose of this review is to summarise the available literature and authors' own data concerning the mechanisms of development of biochemical criteria of PBC and their diagnostic value. Thanks to the advances in biochemistry, molecular biology and genetics, it has become possible to present these data taking into account the pathophysiological mechanisms of their development.

Keywords: *primary biliary cholangitis, cholestasis, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, 5'-nucleotidase, disorders of lipid metabolism*



ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации

IV Научно-практическая конференция

Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее

9 ОКТЯБРЯ 2024

сайт трансляции:
<https://umedp.ru/perspektiv>



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ





¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Научно-
исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения города
Москвы

Особенности ведения пациентов с каловым завалом

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, Л.Х. Индейкина, к.м.н.^{1, 4},
М.А. Данилов, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Лилия Хасанбековна Индейкина, l.indeykina@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Данилов М.А. Особенности ведения пациентов с каловым завалом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 62–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-62-68

Под термином «каловый завал» (КЗ) понимают заполнение ампулы прямой кишки и дистальных (реже проксимальных) отделов ободочной кишки большим количеством плотного кала, которое выявляется при ректальном осмотре или с помощью лучевых методов обследования. Это состояние встречается у пациентов с хроническим запором, вызванным рядом других причин. Данную патологию можно встретить у пациентов разных возрастных групп, однако частота КЗ увеличивается с возрастом и резко ухудшает качество жизни пожилых людей. Основным фактором риска запора является снижение моторики толстой кишки, нередко на фоне уменьшения физической активности, недостаточного потребления пищевых волокон и воды, поэтому, как правило, данная проблема встречается у пожилых и маломобильных людей, а также у пациентов с психоневрологическими заболеваниями. Клиническая картина КЗ сходна с таковой при кишечной непроходимости со следующими характерными симптомами: болевой абдоминальный синдром, вздутие живота, тошнота и рвота. Вместе с тем могут наблюдаться парадоксальная диарея, обусловленная обтурацией просвета кишки каловыми массами, и недержание кишечного содержимого. Стандартное лечение КЗ начинается с консервативных мероприятий, при неэффективности которых используют эндоскопические или хирургические методики. В качестве консервативной терапии используют ручную фрагментацию с удалением твердого кала, ректальные клизмы при дистальной локализации КЗ и пероральное назначение осмотических слабительных средств. Микроклизма Микролакс способствует мягкой эвакуации каловых масс из ректосигмоидного отдела толстой кишки как при подготовке пациента к исследованиям, так и в целом для регуляции стула у пациентов с повышенным риском развития КЗ. Показаниями к хирургическому лечению КЗ являются неэффективность консервативных мероприятий и жизнеугрожающие осложнения (перфорация кишки и кишечная непроходимость). В основе эффективной профилактики КЗ лежит комплексное использование пероральных и ректальных слабительных.

Ключевые слова: запор, каловый завал, пожилые пациенты, фекалома, микроклизма Микролакс

Введение

Под термином «каловый завал» (КЗ) понимают заполнение большим количеством плотного кала ампулы прямой кишки, дистальных (реже проксимальных) отделов толстой кишки, которое выявляется при ректальном осмотре или с помощью лучевых методов обследования [1]. Это состояние встречается у пациентов с хроническим запором, вызванным рядом других причин (таблица).

Данную патологию можно наблюдать у пациентов разных возрастных категорий, однако частота КЗ увеличивается с возрастом и резко ухудшает качество жизни пожилых людей [1]. N.W. Read и соавт. отметили, что данная проблема была диагностирована у 42% пациентов гериатрического отделения [2].

Нередко КЗ выявляется у пациентов с нервно-психическими расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, с деменцией и перенесших тяжелый инсульт. Распространенность запоров при болезни Паркинсона обусловлена многими факторами, в том числе нарушением перистальтики гладкой мускулатуры кишечника, связанным с вегетативной дисфункцией, ограничением подвижности и снижением секреции кишечника, а также побочными эффектами препаратов, применяемых для контроля болезни Паркинсона [3]. Люди с неврологическими заболеваниями или травмами имеют гораздо более высокий риск развития запоров, чем население в целом. Госпитализация по поводу КЗ, мегаколона, заворота кишечника более чем в два раза чаще встречается у взрослых с неврологическими заболеваниями, чем у лиц без нейрогенной дисфункции кишечника [4, 5].

Хронический запор наблюдается у 40–90% онкологических пациентов на поздних стадиях заболевания, особенно при использовании опиоидных анальгетиков с целью купирования болевого синдрома [6, 7]. У пожилых онкологических больных, получающих паллиативную помощь, причинами запора являются полипрагмазия, ограничение подвижности, снижение потребления жидкости и позывов к дефекации. В этой группе больных распространенность запора оценивается на уровне от 51 до 55% [8–11].

По данным N. Gurll и соавт., у 39% пациентов, перенесших КЗ, наблюдаются рецидивы [12].

Этиология и патофизиология

Наиболее важными факторами риска запора и КЗ являются снижение моторики толстой кишки, нередко на фоне уменьшения физической активности, недостаточного потребления пищевых волокон и воды [12].

Отсутствие подвижности из-за старения или травмы спинного мозга также может вызвать застой каловых масс, связанный со снижением регулярной перистальтической активности толстой кишки и неспособностью включать мышцы живота для создания адекватного давления изгнания, необходимого для эффективной дефекации [13]. Закупорка плотными каловыми массами вызывает повышение внутрипросветного давления в толстой кишке, которое может спровоцировать развитие ишемических изменений, язвенного колита и перфорации толстой кишки. Кроме того, длительное нарушение пассажа по толстой кишке может привести к расширению просвета с последующим развитием мегаколона. Повышенная секреция на этом уровне в сочетании со снижением тонуса анального сфинктера у пожилых людей может приводить к диарее и анальному недержанию. КЗ может вызвать механическую непроходимость толстой кишки и сдавливать нервно-сосудистый пучок или соседние органы, например органы мочевыводящей системы, вызывая задержку мочи [14].

Клиническая картина

Клиническая картина КЗ сходна с таковой при кишечной непроходимости и включает абдоминальный болевой синдром, вздутие живота, тошноту и рвоту. Вместе с тем могут наблюдаться парадоксальная диарея, обусловленная обтурацией просвета кишки каловыми массами, и недержание кишечного содержимого. У пациентов с умственной отсталостью или нервно-психическими заболеваниями могут отмечаться повышенное возбуждение, спутанность сознания [15].

В опубликованном в 2016 г. обзоре представлен анализ частоты выявления характерных клинических симптомов КЗ, где боль в животе была наиболее частым симптомом в каждой возрастной группе (43%), за ней следовали запор (18%), тошнота и рвота (15%), вздутие живота (9%). Реже отмечались диарея, недержание кала или симптомы нарушения мочеиспускания. Наиболее частой локализацией КЗ

Факторы риска развития КЗ

Факторы образа жизни	Малоподвижный образ жизни, прикованность к постели, обезвоживание, недостаточное потребление жидкости и клетчатки
Наличие структурных нарушений	Стриктуры толстой кишки различной этиологии, образования толстой кишки, стеноз или атрезия аноректальной области, мегаколон
Наличие неврологических или метаболических нарушений	Рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция, повреждение спинного мозга, болезнь Шагаса, церебральный паралич, нарушение психического статуса, диабетическая нейропатия, гипотиреоз, гиперкальциемия, порфирия, хроническая почечная недостаточность
Использование некоторых лекарственных средств	Опиоиды, антихолинергические средства, высокие дозы блокаторов кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, нейролептики, препараты железа

была сигмовидная кишка (68%), за ней следовала прямая кишка [16].

КЗ может вызвать такие осложнения, как обструкция мочевыводящей системы, электролитные нарушения, почечная недостаточность, недержание кала, изъязвление кишечной стенки, кишечное кровотечение, развитие ректовагинального свища, в редких случаях развивается тяжелое осложнение – перфорация толстой кишки [14, 17].

Диагностика

Диагностика КЗ и возможных осложнений у определенных групп риска проводится при наличии характерных признаков или симптомов. Она строится на детальном анализе жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также данных физикального обследования, включающего пальцевое ректальное исследование. Следует отметить, что отсутствие каловых масс при ректальном исследовании не исключает диагноз КЗ, поскольку он может локализоваться на более проксимальных уровнях толстой кишки.

Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови и биохимические показатели с целью оценки наличия воспаления, метаболических нарушений, электролитного дисбаланса (гипонатриемии, гипокалиемии и т.д.). Функциональные тесты щитовидной железы показаны для исключения гипотиреоза. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, лучевые методы обследования, такие как обзорная рентгенограмма или компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, позволяют диагностировать КЗ и возможные осложнения [13, 18].

Колоноскопия в случае КЗ используется как метод, позволяющий не только дифференцировать причину обтурации, но и с целью размягчения каловой пробки орошением.

В каждом клиническом случае оценка общего состояния пациента, расположение КЗ, наличие осложнений определяют дальнейшую лечебную стратегию.

Лечение

Лечение КЗ подразумевает три стратегии: консервативная терапия и эндоскопическое или хирургическое лечение [16, 19]. Консервативная терапия состоит из ручной фрагментации и удаления твердого кала, ректальной клизмы при дистальном расположении КЗ и перорального введения осмотического слабительного средства его при проксимальной локализации [20, 21].

Суппозитории и клизмы предпочтительны в качестве терапии первой линии при КЗ [22, 23].

Клизмы использовали на протяжении десятилетий как неинвазивное, простое и эффективное средство лечения скопления каловых масс, особенно при дистальных каловых задержках, где они могут обеспечить немедленное облегчение симптомов [24, 25]. Различные виды клизм (диоктилсульфосукцинат натрия, физиологический раствор, растворы ми-

нерального масла) были изучены в сравнении с перорально вводимым полиэтиленгликолем (ПЭГ) (с электролитами или без них). В проведенных исследованиях и клизма, и ПЭГ были примерно одинаково эффективны: успешное устранение симптомов было достигнуто с помощью клизм у 80% исследуемой популяции, а ПЭГ – у 68%, с сопоставимыми результатами по нормализации времени кишечного транзита, увеличению частоты дефекации, уменьшению болей в животе. Тем не менее было замечено, что введение ПЭГ с большей вероятностью увеличивает риск появления водянистого стула, недержания кала по сравнению с использованием клизм [26–28]. Таким образом, оба метода лечения следует рассматривать как варианты терапии первой линии при КЗ.

По результатам опубликованного в 2019 г. систематического обзора имеющихся руководств по лечению синдрома раздраженного кишечника и функционального запора выявлено, что, несмотря на многолетний опыт использования клизм и суппозитория для местного лечения запоров, все же недостаточно доказательств, подтверждающих их эффективность; консенсус экспертов дал слабые рекомендации по этому вопросу [29]. Тем не менее в нескольких руководствах по клинической практике различных международных медицинских обществ даны рекомендации по использованию клизм для определенных групп населения с высоким риском развития тяжелых запоров. Американская академия семейных врачей рекомендует первоначальное лечение с помощью клизм или ручного вспоможения, когда КЗ подтверждается ректальным исследованием или рентгенографией брюшной полости [30]. Клизмы могут быть особенно полезны пациентам, которые не переносят пероральные препараты, а глицериновые свечи считаются безопасной альтернативой клизмам, поскольку они улучшают опорожнение прямой кишки у пациентов с хроническими запорами [30]. Дополнительные рекомендации по лечению запоров и КЗ у пожилых и ослабленных людей в домах престарелых также включают использование глицериновых суппозитория, поскольку они оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника, рефлекторно стимулируя его моторику. Эффект развивается в течение нескольких минут, что обеспечивает немедленное облегчение. Глицерин также может быть использован для снижения натуживания при дефекации и быть полезен пациентам, которые проходят поведенческую терапию [31].

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует использовать суппозитории и клизмы в качестве терапии первой линии, когда во время обследования выявляются КЗ. Применение клизм с гиперосмотическим физиологическим раствором и суппозитория стимулирует перистальтику прямой кишки вследствие увеличения содержания воды, что способствует выведению

большого скопления фекалий. Было установлено, что как клизмы, так и суппозитории обеспечивают более быстрое облегчение симптомов, чем пероральные слабительные средства [32].

В рекомендациях ESMO отмечено, что использование высоких клизм сопряжено с риском перфорации стенки и повреждения слизистой оболочки прямой кишки, а также с бактериемией, что крайне нежелательно для больных раком с ослабленным иммунитетом [32]. Противопоказаниями для использования клизм в этой когорте являются нейтропения или тромбоцитопения, кишечная непроходимость, недавняя колоректальная или гинекологическая операция, тяжелый колит, токсический мегаколон, ранний период после лучевой терапии на органы малого таза. Следовательно, существует необходимость оценки соотношения пользы и риска и обеспечения правильного применения местного лечения [32].

Несмотря на отсутствие крупных плацебо-контролируемых исследований, которые можно было бы использовать для систематических обзоров и метаанализов эффективности применения клизм и суппозиториев для лечения КЗ, медицинские общества продолжают их рекомендовать, поскольку это является простым, неинвазивным лечением, приносящим немедленное облегчение пациенту. Ограничения при проведении крупномасштабных исследований заключаются в том, что оценка различных форм клизм была бы неэтичной в любой исследуемой популяции и любое ректальное введение не было бы настоящим плацебо из-за его стимулирующего эффекта на функцию прямой кишки. В ситуациях с рецидивирующим КЗ ректальные формы (клизмы и суппозитории) могут быть решением проблемы. В настоящее время на фармацевтическом рынке существуют готовые микроклизмы Микролакс, для которых характерны быстрое действие в течение 5–15 минут и простота в использовании. Действующие вещества – натрия цитрат (пептизатор, который вытесняет связанную воду, содержащуюся в каловых массах), натрия лаурилсульфоацетат (разжижает содержимое кишечника) и сорбит (усиливает слабительное действие путем стимуляции поступления воды в кишечник). Увеличение количества воды вследствие пептизации и разжижения способствует размягчению каловых масс и облегчает опорожнение кишечника. Микроклизма была изобретена в 1960 г. в Швеции Полом Гуннарсом Эмбригом и Пером Ове Маттссоном прежде всего с целью очищения толстой и прямой кишки перед рентгенологическими исследованиями. В 1963 г. в еженедельном журнале для врачей была опубликована первая медицинская статья с упоминанием Микролакса [33].

С тех пор было проведено более 20 исследований по оценке эффективности применения Микролакса у пациентов в разных возрастных категориях.

В исследование, опубликованное в 1964 г., было включено 33 пациента с хроническими запорами,

средний возраст которых составил 25 лет. Среднее время наступления дефекации при применении Микролакса составило 4,8 минуты. Протяженность очищения кишечника оказалась удовлетворительной: до 10 см – у 3%, до 15 см – у 21%, до 20 см – у 43% и до 25 см – у 33%. При этом отмечено незначительное выделение жидкости с калом, что исключает значительную потерю воды или электролитов [34].

В 1965 г. сравнительное исследование Микролакса и водной клизмы было опубликовано в журнале *Ugeskrift for Læger* [35]. В исследование было включено 140 пациентов, которым предстояло эндоскопическое исследование, 67 из них имели признаки хронического запора. Критерием эффективности являлось удовлетворительное очищение на расстоянии не менее 20 см от ануса. Результаты исследования подтвердили эффективность применения Микролакса в 79% случаев по сравнению с 50% при использовании водной клизмы.

В 1967 г. результаты исследования, опубликованного в Медицинском журнале Австралии, подтвердили эффективность использования Микролакса для подготовки к ректороманоскопии [36]. В 1996 г. было предложено рассылать микроклизмы Микролакс по почте пациентам, которым назначена ректороманоскопия [37].

Микролакс подтвердил свою эффективность не только при подготовке к диагностическим исследованиям кишечника, но и для решения проблемы хронического запора, особенно у пациентов из группы риска по развитию КЗ.

В исследовании, опубликованном в 1971 г., проанализирована эффективность использования Микролакса у пациентов с опиоид-индуцированными запорами. Дефекация без каких-либо серьезных усилий была достигнута в течение 5–30 минут в 25 из 28 случаев (89%). Эффективная дозировка составляла два тюбика при первом приеме, а затем по одному тюбику каждые два дня [38].

В наблюдательном исследовании была проведена оценка эффективности Микролакса при проктогенных запорах. Проанализированы данные 150 больных с запорами старшего возраста (87 пациентов в возрасте 60–80 лет, 29 пациентов > 80 лет, 34 пациента < 60 лет), из них 24 пациента были прикованы к постели. Эффект от применения микроклизм был описан как «хороший» в 89 случаях и «умеренно хороший» в 31 случае; в остальных 30 случаях эффекта не наблюдалось. Побочные реакции и нежелательные явления во время проведения исследования не были зарегистрированы [39]. В рекомендациях по ведению пациентов с нейрогенной дисфункцией кишечника у людей с травмой спинного мозга описана возможность регулярного использования микроклизм для облегчения процесса дефекации [4, 5].

Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование было проведено в Австралии у пациентов с неврологиче-

ской патологией. В период с февраля 2020 г. по февраль 2021 г. было обследовано 129 больных, в том числе 17 с тетраплегией и три с параплегией. Анализ эффективности использования микроклизм Микролакс проводили двумя способами: с имеющимися в продаже насадками длиной 5 см и с применением шприца и катетера длиной 10 см, с помощью которого микроклизма проходит через аноректальное кольцо. Это первое рандомизированное контролируемое исследование, в котором было проведено сравнение эффективности двух разных способов постановки микроклизм у людей, перенесших травму спинного мозга [40].

Было показано, что обычная форма микроклизмы Микролакс не уступает в эффективности микроклизме с помощью катетерного метода при условии, что пациенты готовы тратить на посещение туалета на две минуты больше.

Микролакс более удобен в использовании по сравнению с обычной клизмой. Систематическое применение в дозе один-два тюбика каждые два дня у лежачих больных является эффективным средством лечения запоров и профилактикой КЗ. Микроклизма обеспечивает мягкую эвакуацию каловых масс из ректосигмоидного отдела толстой кишки как при подготовке к исследованиям, так и с целью регуляции стула у пациентов из группы риска по развитию КЗ.

Хирургический этап лечения

Показаниями к хирургическому лечению КЗ являются неэффективность консервативных мероприятий и жизнеугрожающие осложнения (перфорация кишки, кишечная непроходимость). При локализации калового камня в прямой кишке может быть эффективна пальцевая фрагментация, как правило этапная, на фоне продолжения консервативной терапии (слабительные и клизмы) [16]. При более проксимальном расположении КЗ (в ректосигмоидном отделе и сигмовидной кишке) эффективна гибкая эндоскопия, при которой происходит чередование механической фрагментации и орошения [41]. Как и при пальцевом методе, эндоскопию для максимального эффекта рекомендовано проводить в несколько этапов. Однако в ряде случаев консистенция затвердевших каловых масс настолько плотная, что механическая фрагментация может не принести должного эффекта [42].

При отсутствии признаков перфорации и токсического мегаколона малоинвазивным методом лечения КЗ считается формирование петлевой сигмостомы. Одной из целей данной тактики является временное отключение пассажа и продолжение консервативных мероприятий (в том числе антеградного лаважа через отводящую кишку). В литературе описаны случаи хирургического лечения гигантских фекалом путем колэктомии, однако такой объем операции чаще используется при локализации КЗ в сигмовидной кишке [42].

Развитие токсического мегаколона является показанием к срочной операции, объем которой будет зависеть от степени поражения кишки и размеров фекаломы. Как правило, проводится субтотальная колэктомия с формированием временной илеостомы или колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы [43].

Перфорация прямой или сигмовидной кишки на фоне перерастяжения стенки является показанием к экстренной операции, цель которой – удаление части кишки, включающей перфоративное отверстие и фекалому. Чаще всего такие вмешательства завершаются формированием стомы из-за высокого риска несостоятельности первичной анастомоза, преимущественно на фоне перитонита. Смертность при осложненном КЗ крайне высока и обусловлена рядом факторов, в связи с чем своевременная диагностика и правильно выбранная тактика лечения являются важными аспектами в ведении данной патологии [44].

Профилактика

Передовая терапевтическая практика основана на балансе между стратегиями профилактики и самопомощи, а также назначении пероральной и ректальной слабительной терапии с целью профилактики КЗ, особенно в группах риска.

Пациенты пожилого возраста имеют высокие риски развития КЗ, поэтому подробнее остановимся на рекомендациях по ведению данной категории пациентов. В первую очередь необходимо провести коррекцию диеты с учетом возможных факторов снижения потребления пищи – старческая анорексия, трудности с жеванием. Невсасывающиеся растворимые пищевые волокна имеют ограниченные показания у пациентов с низким потреблением жидкости из-за повышенного риска механической обструкции. Слабительные средства у пожилых должны быть подобраны индивидуально с учетом сопутствующей патологии, взаимодействия с лекарственными препаратами и возможного развития нежелательных явлений. Использование макрогола подтвердило свою высокую эффективность у пожилых пациентов в отличие от вазелинового масла, при применении которого возможно развитие аспирационной пневмонии у больных, прикованных к постели, и у лиц с нарушением глотания. Солевые слабительные (например, гидроксид магния) следует применять с осторожностью из-за риска гипермагниемии. Можно использовать стимулирующие слабительные средства в дозах, не вызывающих развитие диарейного синдрома с риском развития обезвоживания и электролитных нарушений [8, 30].

Заключение

Хронические запоры у пожилых пациентов и пациентов из группы риска являются распространенной проблемой. При появлении констипационного синдрома впервые у этой категории пациентов или усугублении существующей проблемы необходи-



мы тщательная оценка и исключение obturации дистальных отделов толстой кишки плотными каловыми массами. Для выявления и оценки тяжести КЗ используют объективные, лабораторные и инструментальные методы обследования с целью определения выбора лечебной тактики. Местное

использование клизм малого объема или их комбинация с пероральными слабительными средствами обеспечивает устранение этой проблемы, значимо ухудшающей качество жизни. ☉

Статья подготовлена при поддержке ООО «ДжейТНЛ».

Литература

1. De Lillo A.R., Rose S. Functional bowel disorders in the geriatric patient: constipation, fecal impaction, and fecal incontinence. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (4): 901–905.
2. Read N.W., Abouzekry L., Read M.G., et al. Anorectal function in elderly patients with fecal impaction. *Gastroenterology.* 1985; 89 (5): 959–966.
3. Nussbaum R.L., Ellis C.E. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1356–1364.
4. Consortium for Spinal Cord Medicine. Management of neurogenic bowel dysfunction in adults after spinal cord injury. Clinical practice guideline for health care providers. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 2020.
5. Coggrave M., Norton C., Cody J.D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (1): CD002115.
6. Laugsand E.A., Jakobsen G., Kaasa S., Klepstad P. Inadequate symptom control in advanced cancer patients across Europe. *Support Care Cancer.* 2011; 19: 2005–2014.
7. Staats P.S., Markowitz J., Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med. J.* 2004; 97: 129–134.
8. Bouras E.P., Tangalos E.G. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2009; 38: 463–480.
9. Genz H., Jenetzky E., Hauer K. Palliative geriatrics. What are the differences between oncologic and non-oncologic palliative geriatric inpatients? *Z. Gerontol. Geriatr.* 2010; 43: 369–375 (in German).
10. Teunissen S.C., de Haes H.C., Voest E.E., de Graeff A. Does age matter in palliative care? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 60: 152–158.
11. Van Lancker A., Velghe A., Van Hecke A. Prevalence of symptoms in older palliative cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Pain Symptom Manage.* 2014; 47: 90–104.
12. Gurll N., Steer M. Diagnostic and therapeutic considerations for fecal impaction. *Dis. Colon Rectum.* 1975; 18 (6): 507–511.
13. García Cabrera A.M., Jiménez Rodríguez R.M., Reyes Díaz M.L., et al. Fecal incontinence in older patients. A narrative review. *Cir. Esp. (Engl. Ed.).* 2018; 96 (3): 131–137.
14. Obokhare I. Fecal impaction: a cause for concern? *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2012; 25 (1): 53–58.
15. Wrenn K. Fecal impaction. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321 (10): 658–662.
16. Serrano Falcón B., Barceló López M., Mateos Muñoz, B., et al. Fecal impaction: a systematic review of its medical complications. *BMC Geriatr.* 2016; 16 (4).
17. Schwartz J., Rabinowitz H., Rozenfeld V., et al. Rectovaginal fistula associated with fecal impaction. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40 (6): 641.
18. Hussain Z.H., Whitehead D.A., Lacy B.E. Fecal impaction. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2014; 16 (9): 404.
19. Sakai E., Inokuchi Y., Inamori M., et al. Rectal fecaloma: successful treatment using endoscopic removal. *Digestion.* 2007; 75: 198.
20. Iwamuro M., Okada H., Matsueda K., et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015; 7 (4): 336–345.
21. Khan M.A., Dar H.A., Shah A.H., et al. Fecaloma presenting as huge abdominal mass. *JGH Open.* 2020; 4: 294–295.
22. Connolly M., Larkin P.J. Managing constipation: a focus on care and treatment in the palliative setting. *Br. J. Community Nurs.* 2012; 17: 60, 62–64, 66–67.
23. Larkin P.J., Sykes N.P., Centeno C. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat. Med.* 2008; 22: 796–807.
24. Kim M.J., Choi Y.J., Lee J.H., et al. The Appropriateness of glycerin enema in pediatric patients visiting the emergency department. *Children (Basel, Switzerland).* 2021; 8 (5): 364.
25. Setya A., Mathew G., Cagir B. Fecal Impaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
26. Dziechciarz P., Wojtyniak K., Horvath A., Szajewska H. Enema versus polyethylene glycol for the management of rectal faecal impaction in children with constipation – a systematic review of randomised controlled trials. *Prz. Gastroenterol.* 2015; 10 (4): 234–238.
27. Bekkali N., van den Berg M., Dijkgraaf M.G.W., et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics.* 2009; 124 (6): E1108–E1115.
28. Miller M.K., Dowd M.D., Friesen C.A., Walsh-Kelly C.M. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr. Emerg. Care.* 2012; 28 (2): 115–119.

29. Dai L., Zhong L.L., Ji G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: a systematic review. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7 (21): 3486–3504.
30. Mounsey A., Raleigh M., Wilson A. Management of constipation in older adults. *Am. Fam. Physician.* 2015; 92 (6): 500–504.
31. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Büla C.J. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging.* 2004; 21 (14): 911–930.
32. Larkin P.J., Cherny N.I., La Carpia D., et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (Suppl 4): iv111–iv125.
33. Ingomar C.J. Microlax, a new drug for evacuation of the rectum. *Ugeskr. Laeger.* 1963; 125: 736–738.
34. Bodi T., Frey G.H. Clinical evaluations of small-volume enemas. *Pa Med. J.* 1965; 68: 35–38.
35. Reimers J., Knoth M. Preparation for recto-sigmoidoscopy – a comparative investigation of Microlax® and Enemata. *Ugeskr Laeger.* 1965; 127 (35): 1082–1084.
36. Hughes L.E. The use of a micro-enema as preparation for sigmoidoscopy. *Med. J. Aust.* 1967; 2 (5): 215–217.
37. Marsh S.K., Huddy S.P. Self-administered disposable micro-enemas before outpatient sigmoidoscopy. *J. R. Soc. Med.* 1996; 89 (11): 616–617.
38. Dubouloz F., Gouin F. Microlax® in the treatment of constipation in bed-ridden patients. *Immex.* 1971; 5: 117–119.
39. Opsahl R. On the treatment of rectal constipation – dyschezia. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1962; 82: 1305–1036.
40. Kelly L.C., Glinsky J.V., Nier L.M., et al. Are micro enemas administered with a squeeze tube and a 5 cm-long nozzle as good or better than micro enemas administered with a 10 cm-long catheter attached to a syringe in people with a recent spinal cord injury? A non-inferiority, crossover randomised controlled trial. *Spinal Cord.* 2022; 60 (12): 1136–1143.
41. Sakai E., Inokuchi Y., Inamori M., et al. Rectal fecaloma: successful treatment using endoscopic removal. *Digestion.* 2007; 75 (4): 198.
42. Studer A.-S., Lonergan A.-M., Le Guillan S. Megabowel and giant fecaloma: a surgical condition? *J. Gastrointest. Surg.* 2019; 23: 1269–1270.
43. Altomare D.F., Rinaldi M., Sallustio P.L., Armenise N. Giant fecaloma in an adult with severe anal stricture caused by anal imperforation treated by proctocolectomy and ileostomy: report of a case. *Dis. Colon Rectum.* 2009; 52: 534–537.
44. Logre E., Degravi L., Plantefève G., et al. A fatal fecaloma. *Int. J. Emerg. Med.* 2020; 13 (1): 46.

Features of Patients with Fecal Blockage Management

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, L.Kh. Indeikina^{1,4}, PhD, M.A. Danilov, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ Tver State Medical University

⁴ Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

Contact person: Liliya Kh. Indeykina, l.indeykina@mknc.ru

The term "fecal blockage" (FB) refers to the filling of an ampoule of the rectum and distal colon (less often proximal) with a large amount of dense feces, which is detected by rectal examination or using radiation examination methods. This condition occurs in patients with chronic constipation caused by a number of other causes. This pathology can be found in patients of different age groups, however, the frequency of short-term kidney disease increases with age and sharply worsens the quality of life of the elderly. The main risk factor for constipation is a decrease in the motility of the colon, often against the background of reduced physical activity, insufficient intake of dietary fiber and water, therefore, as a rule, this problem occurs in the elderly and people with limited mobility, as well as in patients with neuropsychiatric diseases. The clinical picture of FB is similar to that of intestinal obstruction with the following characteristic symptoms: abdominal pain, bloating, nausea and vomiting. At the same time, paradoxical diarrhea may occur due to obstruction of the intestinal lumen by feces, and incontinence of intestinal contents. The standard treatment of FB begins with conservative measures, with the ineffectiveness of which endoscopic or surgical techniques are used. As a conservative therapy, manual fragmentation with the removal of solid feces, rectal enemas with distal localization of short-circuit and oral administration of osmotic laxatives are used. Microclysm Microlax promotes the gentle evacuation of fecal matter from the rectosigmoid colon both in preparing the patient for research and in general for the regulation of stool in patients with an increased risk of developing CK. Indications for surgical treatment of FB are the ineffectiveness of conservative measures and life-threatening complications (intestinal perforation and intestinal obstruction). The effective prevention of FB is based on the complex use of oral and rectal laxatives.

Keywords: constipation, fecal blockage, elderly patients, fecaloma, Microlax microclysm



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



¹ Северо-Западный
окружной научно-
клинический центр
им. Л.Г. Соколова,
Санкт-Петербург

² Всероссийский
центр экстренной
и радиационной
медицины
им. А.М. Никифорова,
Санкт-Петербург

Современная диагностика ГЭРБ – обновленная версия Лионского консенсуса 2.0

О.М. Берко¹, О.А. Саблин, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Олеся Михайловна Берко, berkooley@yandex.ru

Для цитирования: Берко О.М., Саблин О.А. Современная диагностика ГЭРБ – обновленная версия Лионского консенсуса 2.0. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 70–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-70-75

Длительное время диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) устанавливался преимущественно на основании клинической картины, в результате чего имела место гипердиагностика данного заболевания. В 2018 г. был опубликован первый Лионский консенсус, в котором выделены четкие критерии диагноза ГЭРБ, основывающиеся на результатах эндоскопического исследования, рН- или рН-импедансометрии и манометрии пищевода. К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения данных критериев, исходом чего стала публикация в 2023 г. обновленной версии Лионского консенсуса 2.0. В статье рассматриваются новые положения обновленного Лионского консенсуса в сравнении с его старой версией.

Ключевые слова: диагностика ГЭРБ, Лионский консенсус 2.0, рН-импедансометрия, манометрия пищевода

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта, затрагивающее все возрастные группы и оба пола. В основе развития ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, приводящий к повреждению слизистой оболочки пищевода и возникновению определенного спектра симптомов. Поскольку единых критериев установки диагноза ГЭРБ длительное время не существовало и нередко вывод о диагнозе делался только на основании клинической картины, ранее имели место гипердиагностика ГЭРБ и значимая гетерогенность пациентов с данной нозологией. В связи с этим в ноябре 2017 г. состоялось совещание международных экспертов на Лионском консенсусе, на котором был выработан унифицированный протокол обследования пациентов и сформулированы четкие критерии диагноза ГЭРБ. К настоящему времени накоплен достаточный опыт их применения, благодаря чему в 2023 г. были разработаны и опубликованы обновленные рекомендации по диагностике ГЭРБ, основывающиеся на результатах эндоскопического обследования, беспроводного рН-мониторинга, суточной рН- или рН-импедансометрии и манометрии пищевода.

Ключевые области, нуждавшиеся в обновлении

Определение ГЭРБ

В первую очередь было пересмотрено само понимание патологии ГЭРБ. В Лионском консенсусе 2017 г. все еще фигурирует установка, что «ГЭРБ диагностируется эмпирически и лечится в клинической практике на основании оценки симптомов врачом», а показаниями к инструментальному обследованию являются неэффективность терапии, лечение (или предотвращение) осложнений ГЭРБ или сомнения в диагнозе. При этом эксперты отмечают низкую чувствительность (70%) и специфичность (67%) жалоб и анамнеза для диагностики ГЭРБ, даже при их сборе экспертными гастроэнтерологами и применении специально разработанных опросников (RDQ и GERDQ) [1]. В то же время диагностика и лечение ГЭРБ на основании типичных симптомов поддерживаются многими клиническими рекомендациями в связи с прагматичностью подхода [1]. Например, в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ 2022 г. предложено назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП) на восемь недель пациентам с изжогой и/или регургитацией и лишь в случае неэффективности терапии или при рецидиве симптомов на фоне отмены ИПП – выполнять



эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС). Согласно данным рекомендациям, выявление эрозивного эзофагита степени В, С или D по Лос-Анджелесской классификации (LA) или пищевода Барретта размерами более 3 см является достаточным основанием для постановки диагноза ГЭРБ [2].

Обновленный Лионский консенсус 2023 г. вводит определение «действенной ГЭРБ» (actionable GERD), которое учитывает как симптомы пациента, так и результаты инструментальных исследований. То есть помимо наличия типичной клинической картины для постановки диагноза ГЭРБ требуются убедительные доказательства патологии, связанной с рефлюксом, выявленные при эндоскопическом обследовании и/или внутрипищеводном мониторинге рефлюкса. Типичных симптомов может быть достаточно для эмпирического назначения антисекреторных препаратов, однако при атипичной симптоматике, а также перед инвазивным лечением ГЭРБ или перед планируемой долгосрочной медикаментозной терапией рекомендуется предварительное инструментальное обследование пищевода [3].

Симптомы ГЭРБ

В Лионском консенсусе 2017 г. в качестве типичных симптомов выделены изжога и срыгивание кислоты с оговоркой, что эти симптомы с большей вероятностью поддаются лечению ИППП, чем атипичные [1]. Обновленный консенсус содержит четыре основных положения, касающихся ассоциированных с ГЭРБ симптомов:

- 1) типичные симптомы ГЭРБ включают изжогу, загрудинную боль в проекции пищевода и срыгивание [3];
- 2) связь отрыжки с ГЭРБ неоднозначна, но отрыжка может быть частью патофизиологии рефлюкса [3];
- 3) хронический кашель и хрипы имеют низкую, но потенциальную патофизиологическую связь с ГЭРБ [3];
- 4) охриплость голоса, ощущение «кома в горле» (симптом глобуса), тошнота, боль в животе и другие диспепсические явления при отсутствии типичных симптомов имеют низкую вероятность патофизиологической связи с ГЭРБ [3].

Как наджелудочная (когда проглоченный в пищевод воздух не достигает желудка), так и желудочная отрыжка (когда воздух из проксимального отдела желудка выбрасывается во время транзитного расслабления нижнего пищеводного сфинктера) могут вызывать рефлюкс [4]. Отмечается, что отрыжка может быть частью поведенческих синдромов при отсутствии патологического рефлюкса [3]. Хронический кашель и хрипы, по сравнению с типичными симптомами, с гораздо меньшей вероятностью ассоциированы с ГЭРБ и чаще представляют собой вариант «гиперреактивного поведения», для которого в роли триггера могут выступать не только гастроэзофагеальные рефлюксы, но и резкие изменения температуры или влажности, длительный разговор, резкие запахи и др. [5]. Данных, демонстрирующих положительный эффект лечения ГЭРБ на симптом глобуса, недостаточно [6]. Охриплость голоса, откашливание

и боль в горле имеют еще менее выраженную связь с рефлюксом [7, 8], и эти симптомы часто коррелируют с когнитивными процессами независимо от наличия или отсутствия у пациента ГЭРБ [9].

Эндоскопическая диагностика

Лионский консенсус 2017 г. подчеркивает, что ЭГДС обладает низкой чувствительностью в диагностике ГЭРБ, однако некоторые изменения являются клинически значимыми и специфичными для данной нозологии [1]. В качестве убедительных доказательств ГЭРБ в 2017 г. рассматривались эрозивный эзофагит степени С и D по LA, пищевод Барретта и пептическая стриктура пищевода [10]. Отмечалась роль гистологического исследования биоптатов пищевода со ссылкой на Римский IV консенсус, согласно которому биопсию пищевода во время ЭГДС необходимо выполнять для исключения эозинофильного эзофагита [11]. Гистологическая верификация, по мнению экспертов первого Лионского консенсуса, также может иметь значение для дифференциальной диагностики неэрозивной рефлюксной болезни [1].

Во второй версии Лионского консенсуса 2023 г. одним из важных обновлений стало разделение критериев диагноза для недоказанной и для ранее подтвержденной ГЭРБ [3]. При недоказанной ГЭРБ для максимизации диагностической эффективности ЭГДС следует проводить через две – четыре недели после прекращения антисекреторной терапии [12, 13]. Помимо эрозивного эзофагита степени С и D по LA, пищевода Барретта и пептической стриктуры пищевода в качестве достоверного критерия ГЭРБ стали рассматривать эрозивный эзофагит степени В по LA [3]. Эрозивный эзофагит степени В, С и D по LA и рецидивирующая пептическая стриктура по данным ЭГДС, выявляемые на фоне оптимизированной антисекреторной терапии, указывают на рефрактерную ГЭРБ при ранее подтвержденном диагнозе [3]. Рутинная стандартная биопсия слизистой пищевода при ЭГДС отнесена к устаревшим критериям ГЭРБ, выполнять ее для подтверждения диагноза не рекомендуется [3]. В то же время результаты гистопатологической оценки биоптатов пищевода и особенно использование электронной микроскопии могут предоставить дополнительные данные, позволяющие дифференцировать ГЭРБ от функциональных расстройств, сопровождающихся изжогой [14–16]. Также в качестве дополнительного эндоскопического критерия стала рассматриваться грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, причем как для ранее не установленной ГЭРБ, так и для подтвержденного диагноза [3].

Манометрия высокого разрешения

Манометрия высокого разрешения (high-resolution manometry, HRM) имеет практическую значимость для определения уровня размещения зондов для рН- и рН-импеданс-мониторинга, а также используется для оценки перистальтики пищевода и выявления альтернативных двигательных нарушений перед антирефлюксной операцией или когда симптомы ГЭРБ



не улучшаются на фоне терапии [1]. Так, манометрия позволяет выявить ахалазию, которая может быть причиной неэффективности ИПП, а также патологии, часто связанные с аномальным АЕТ (acid exposure time – время воздействия кислоты) или эрозивным эзофагитом, такие как недостаточность кардии, хиатальная грыжа и неэффективная моторика пищевода [17–19]. Таким образом, в обновленном Лионском консенсусе манометрии пищевода отводится та же роль, что и в его первой версии, с единственной оговоркой: Чикагская классификация нарушений моторной функции пищевода, используемая при анализе результатов манометрии, также получила свою обновленную версию 4.0 [3].

Амбулаторный мониторинг рефлюкса

В качестве показаний к проведению амбулаторной внутриводной оценки рефлюкса в Лионском консенсусе 2017 г. рассматриваются нормальная эндоскопическая картина слизистой пищевода у пациентов с изжогой, наличие атипичных симптомов и/или планируемое антирефлюксное хирургическое лечение [1, 10]. Для подтверждения ранее не доказанной ГЭРБ и перед оперативным вмешательством эксперты рекомендуют проводить оценку рефлюкса на фоне отмены терапии ИПП [20]. В случае если ГЭРБ была подтверждена ранее, но у пациента сохраняются симптомы, мониторинг следует проводить на фоне терапии двойной дозой ИПП, чтобы установить корреляцию между рефрактерными симптомами и эпизодами рефлюкса и/или исключить неадекватное подавление кислотопродукции или несоблюдение режима лечения как механизм сохранения симптомов [1]. Отмечается преимущество беспроводного рН-мониторинга и рН-импедансометрии перед обычной суточной рН-метрией пищевода. Так, при использовании беспроводной системы мониторинга рН увеличивается время записи до 48 или 96 часов, что повышает точность диагностики [21–23] и воспроизводимость тестов [24], также она может быть полезна в случаях, когда диагностика с использованием трансназального катетера плохо переносится пациентом или ее результаты не подтверждали даже большие подозрения на ГЭРБ [1, 21, 25]. Суточная рН-импедансометрия позволяет обнаружить все рефлюксы (жидкие, газообразные или смешанные) независимо от кислотности и определить направление потока, что позволяет возвести эту методику в ранг золотого стандарта диагностики [10, 26].

Обновленный консенсус 2023 г. несколько смещает приоритетность диагностических методик, указывая, что длительный беспроводной рН-мониторинг без антисекреторной терапии является предпочтительным диагностическим инструментом при недоказанной ГЭРБ, поскольку может обеспечить максимальную диагностическую эффективность при продолжительности исследования 96 часов [3]. Тем не менее подчеркивается, что с помощью рН-импедансометрии выявляют большее число эпизодов рефлюкса, чем с помощью беспроводного рН-мо-

нитинга или суточной рН-метрии, поскольку регистрируются не только кислые рефлюксы, а любые забросы независимо от их состава и рН [26]. В обновленном консенсусе рН-импедансометрии отводится следующая роль:

- 1) амбулаторный мониторинг рН-импеданса без антисекреторной терапии имеет диагностическую ценность при недоказанной ГЭРБ, а также если типичные симптомы рефлюкса связаны с чрезмерной отрыжкой, подозревается руминация и легочные симптомы оцениваются на предмет связи с ГЭРБ [3];
- 2) амбулаторный мониторинг рН-импеданса на фоне приема ИПП имеет значение при доказанной ГЭРБ с персистирующими несмотря на оптимальную терапию симптомами [3].

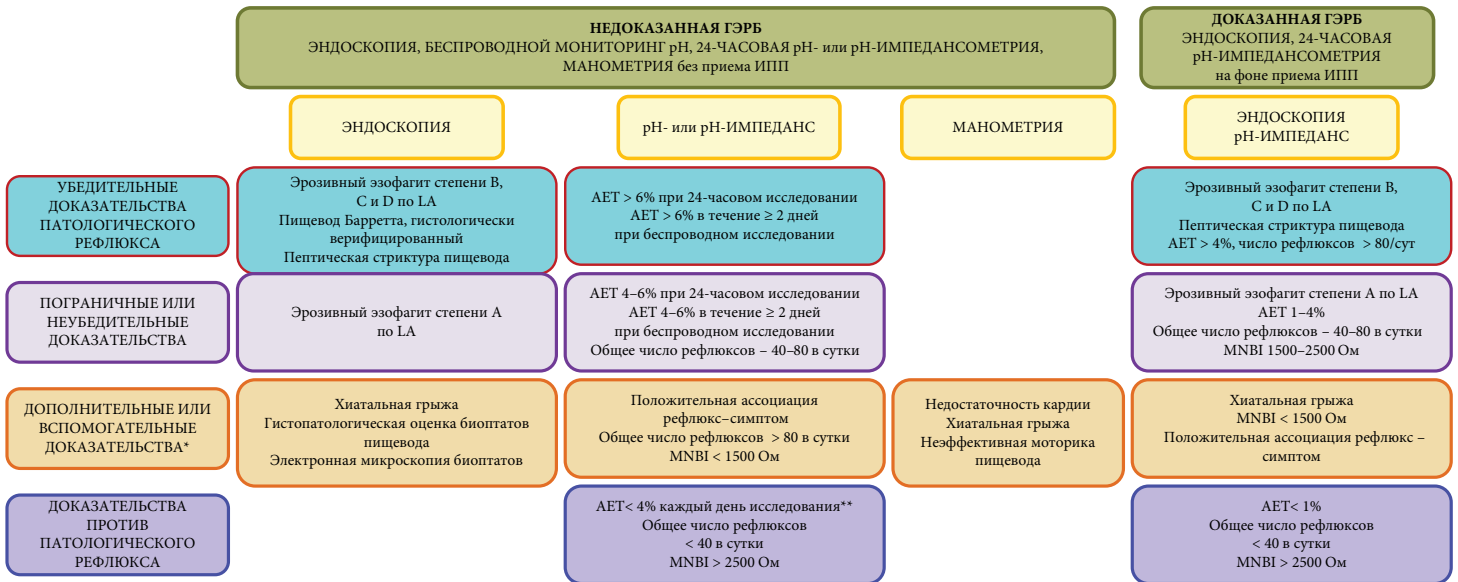
Иными словами, показания для суточной рН-импедансометрии в целом такие же, как и для беспроводного рН-мониторинга, с оговоркой, что измерение импеданса позволяет лучше выявлять наджелудочную отрыжку и руминацию (регистрируется как рефлюкс, распространяющийся на проксимальные отделы пищевода, возникающий, как правило, сразу после приема пищи и сопровождающийся быстрым появлением симптомов [27, 28]), а также лучше дифференцировать функциональную изжогу от гиперсенситивного пищевода, поскольку возможна оценка связи симптомов с нежидкими рефлюксами [29, 30]. Кроме того, поскольку внепищеводные симптомы нередко не имеют ассоциации с ГЭРБ, проведение суточной рН-импедансометрии позволяет выделить тот небольшой пул пациентов, которым действительно показана и может помочь антирефлюксная терапия [31–33].

Показатели и пороговые значения, полезные при амбулаторном мониторинге рефлюкса

Одним из основных отличий обновленного Лионского консенсуса от его старой версии является разделение рН-метрических критериев для ранее не подтвержденной ГЭРБ (оцениваются на фоне отсутствия приема антисекреторных препаратов) и для уже установленного диагноза (оцениваются на фоне подобранной оптимальной терапии), а также для различных методик мониторинга рН. Основными оцениваемыми параметрами по-прежнему остаются АЕТ и число рефлюксов.

Для беспроводного рН-мониторинга сформулированы следующие положения:

- 1) АЕТ < 4,0% во все дни исследования с отрицательной ассоциацией «рефлюкс – симптом» исключает ГЭРБ [3];
- 2) АЕТ < 4,0% во все дни исследования с положительной ассоциацией «рефлюкс – симптом» соответствует критериям гиперчувствительности к рефлюксу (гиперсенситивного пищевода) [3];
- 3) АЕТ > 6,0% в течение более двух дней является диагностическим признаком ГЭРБ и поддерживает назначение лечения ГЭРБ [3];
- 4) любой длительный мониторинг рефлюкса, результаты которого не соответствуют критериям ГЭРБ,



* Факторы, которые повышают уверенность в наличии патологического рефлюкса, когда иные доказательства пограничные или неубедительные.

** Беспроводной рН-мониторинг: < 4% во все дни; рН-импедансометрия: все критерии должны быть соблюдены.

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИПП – ингибиторы протонной помпы; АЕТ – acid exposure time (время закисления пищевода); LA – Los Angeles classification (Лос-Анджелесская классификация рефлюкс-эзофагита); MNBI – mean nocturnal baseline impedance (средний ночной базальный импеданс).

Критерии установления диагноза ГЭРБ по данным инструментальных исследований

гиперчувствительности к рефлюксу или нормальным значениям, считается неубедительным в отношении ГЭРБ [3].

Когда АЕТ составляет от 4,0 до 6,0%, необходимы дополнительные результаты исследований для подтверждения или исключения ГЭРБ, поскольку другие состояния, включая гиперсенситивный пищевод, нарушение моторики пищевода и поведенческие расстройства (наджелудочная отрыжка и руминация), могут способствовать развитию симптомов у пациента [1, 3].

Суточная рН-импедансометрия располагает несколько большим числом показателей, позволяющих установить диагноз. В Лионском консенсусе 2023 г. была повышена значимость такого параметра, как MNBI (mean nocturnal baseline impedance – средний ночной базальный импеданс), а также обозначены конкретные его значения как критерии ГЭРБ. В то же время из критериев диагноза ГЭРБ был исключен показатель PSPW (postreflux swallow-induced peristaltic wave – пострефлюксная перистальтическая волна, вызванная глотком) [1, 3].

Для суточной рН-импедансометрии выработаны следующие основные положения:

- 1) АЕТ > 6% при амбулаторном мониторинге рН-импеданса без ИПП является диагностическим признаком ГЭРБ и поддерживает назначение лечения ГЭРБ [3];
- 2) общее количество эпизодов рефлюкса > 80 в сутки является дополнительным доказательством объективной ГЭРБ [3];
- 3) общее количество эпизодов рефлюкса 40–80 в сутки без ИПП в качестве отдельно взятого пока-

зателя не является убедительным доказательством ГЭРБ [3];

- 4) общее количество эпизодов рефлюкса < 40 в сутки является дополнительным доказательством отсутствия патологической ГЭРБ [3];
- 5) недостаточно данных о пороговых значениях количества эпизодов рефлюкса в вертикальном положении по сравнению с горизонтальным (пациент в положении лежа), а также количества кислого и некислого рефлюкса для включения этих результатов в клиническую практику [3];
- 6) сочетание АЕТ > 4% и число эпизодов рефлюкса > 80 в день на оптимизированной антисекреторной терапии является свидетельством действенной рефрактерной ГЭРБ [3];
- 7) базальный импеданс < 1500 Ом является дополнительным свидетельством ГЭРБ, тогда как исходный импеданс > 2500 Ом свидетельствует против патологической ГЭРБ [3].

Совокупность критериев для установления или исключения диагноза ГЭРБ представлена на рисунке.

Заключение

В обновленном Лионском консенсусе дано современное определение «действенной» ГЭРБ и описаны симптомы, которые имеют высокую или низкую вероятность связи с эпизодами рефлюкса. Разделены методы диагностики и критерии для недоказанной и ранее подтвержденной ГЭРБ с сохраняющимися симптомами. Основными изменениями по сравнению с первой версией Лионского консенсуса являются отнесение эрозивного эзофагита степени В по LA к убедительным доказательствам ГЭРБ, описание



Изменения исходных (Лионский консенсус 2017) в сравнении с обновленными (Лионский консенсус 2023) критериями современного диагноза ГЭРБ

Показатель	Исходные критерии	Обновленные критерии	Устаревшие критерии
Общие		Концепции различных стратегий обследования при недоказанной и доказанной ГЭРБ	
Эндоскопия	Нет эндоскопических критериев для ЭГДС, выполненной во время терапии ИПП	Добавлены отдельные критерии для исследования, проводимого на фоне терапии	
Убедительные эндоскопические данные без терапии	Эрозивный эзофагит степени C, D по LA	Эрозивный эзофагит степени B, C, D по LA	
Пограничные эндоскопические данные без терапии	Эрозивный эзофагит степени A, B по LA	Эрозивный эзофагит степени A по LA	
Дополнительные эндоскопические данные без терапии	Гистопатология (балл) Электронная микроскопия (расширение межклеточных пространств) Низкий импеданс слизистой оболочки	Хиатальная грыжа Системы оценки гистопатологии Электронная микроскопия биоптатов	Рутинное выполнение биопсии пищевода Импеданс слизистой оболочки во время эндоскопии
pH- или pH-импедансометрия	Нет разделения между исследованием без терапии и на фоне антисекреторной терапии	Отдельные пороговые значения для исследований без терапии и на фоне терапии	
Беспроводной pH-мониторинг	Нет критериев для беспроводного мониторинга	Добавлены пороговые значения беспроводного мониторинга	
pH-импеданс-мониторинг	Нет пороговых значений для базального импеданса (MNBI)	Добавлены пороговые значения для среднего ночного базального импеданса (MNBI)	Пострефлюксная перистальтическая волна, вызванная глотком (PSPW)
Манометрия высокого разрешения	Анализ нарушений моторики пищевода с использованием Чикагской классификации версии 3.0	Анализ нарушений моторики пищевода с использованием Чикагской классификации версии 4.0	

показателей и пороговых значений, которые будут использоваться при длительном беспроводном pH-мониторинге, а также включение параметров, полезных для диагностики рефрактерной ГЭРБ. Критерии, которые не показали хороших результатов

в диагностике «действенной» ГЭРБ, были исключены. Суммарные данные по изменениям критериев ГЭРБ представлены в сводной таблице. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67 (7): 1351–1362.
2. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., et al. ACG Clinical Guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022; 117 (1): 27–56.
3. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2023; gutjnl-2023-330616.
4. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (8): 1196–1203; (Quiz) 1204.
5. Chung K.F., McGarvey L., Song W.J., et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022; 8 (1): 45.
6. Zerbib F., Rommel N., Pandolfino J., Gyawali C.P. ESNM/ANMS Review. Diagnosis and management of globus sensation: a clinical challenge. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 32 (9): e13850.
7. Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154 (2): 302–318.
8. Vaezi M.F., Richter J.E., Stasney C.R., et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope*. 2006; 116 (2): 254–260.
9. Wong M.W., Hsiao S.H., Wang J.H., et al. Esophageal hypervigilance and visceral anxiety contribute to symptom severity of laryngopharyngeal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2023; 118 (5): 786–793.
10. Roman S., Gyawali C.P., 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.
11. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00178-5.
12. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3 (3): CD011969.
13. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA*. 2016; 315 (19): 2104–2112.



14. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L., et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J. Gastroenterol.* 2013; 48 (4): 473–482.
15. Vela M.F., Craft B.M., Sharma N., et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (5): 844–850.
16. Krugmann J., Neumann H., Vieth M., Armstrong D. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27 (3): 373–385.
17. Rogers B.D., Rengarajan A., Mauro A., et al. Fragmented and failed swallows on esophageal high-resolution manometry associate with abnormal reflux burden better than weak swallows. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 32 (2): e13736.
18. Rengarajan A., Gyawali C.P. High-resolution manometry can characterize esophagogastric junction morphology and predict esophageal reflux burden. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020; 54 (1): 22–27.
19. Jain A., Baker J.R., Chen J.W. In ineffective esophageal motility, failed swallows are more functionally relevant than weak swallows. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 30 (6): e13297.
20. Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M., et al. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (11): 665–676.
21. Sweis R., Fox M., Angjiansah A., Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23 (5): 419–426.
22. Prakash C., Clouse R.E. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3 (4): 329–334.
23. Ayazi S., Lipham J.C., Portale G., et al. Bravo catheter-free pH monitoring: normal values, concordance, optimal diagnostic thresholds, and accuracy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (1): 60–67.
24. Scarpulla G., Camilleri S., Galante P., et al. The impact of prolonged pH measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-day wireless pH studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2642–2647.
25. Penagini R., Sweis R., Mauro A., et al. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 21 (2): 265–272.
26. Sifrim D., Castell D., Dent J., Kahrilas P.J. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut.* 2004; 53 (7): 1024–1031.
27. Nakagawa K., Sawada A., Hoshikawa Y., et al. Persistent postprandial regurgitation vs rumination in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: identification of a distinct rumination pattern using ambulatory impedance-pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114 (8): 1248–1255.
28. Sawada A., Guzman M., Nikaki K., et al. Identification of different phenotypes of esophageal reflux hypersensitivity and implications for treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (4): 690–698.e2.
29. Savarino E., Marabotto E., Zentilin P., et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43 (7): 542–547.
30. Zerbib F., Duriez A., Roman S., et al. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut.* 2008; 57 (2): 156–160.
31. Ang D., Ang T.L., Teo E.K., et al. Is impedance pH monitoring superior to the conventional 24-h pH meter in the evaluation of patients with laryngorespiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease? *J. Dig. Dis.* 2011; 12 (5): 341–348.
32. Ribolsi M., Savarino E., De Bortoli N., et al. Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40 (8): 966–973.
33. Carroll T.L., Werner A., Nahikian K., et al. Rethinking the laryngopharyngeal reflux treatment algorithm: evaluating an alternate empiric dosing regimen and considering up-front, pH-impedance, and manometry testing to minimize cost in treating suspect laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2017; 127 (6): S1–S13.

Modern Diagnosis of GERD – the Updated Lyon Consensus 2.0

O.M. Berko¹, O.A. Sablin, PhD, Prof.²

¹NorthWestern district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov, St. Petersburg

²Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg

Contact person: Olesya M. Berko, berkoolesya@yandex.ru

For a long time, the diagnosis of GERD was established only on the basis of the clinical picture, resulting in overdiagnosis of this disease. In 2018, the first Lyon Consensus was published, which outlined clear criteria for the diagnosis of GERD, based on the results of endoscopic examination, pH- or pH-impedancemetry and esophageal manometry. To date, sufficient experience has been accumulated in the application of these criteria, which resulted in the publication in 2023 of an updated version of the Lyon Consensus 2.0. The article discusses the new provisions of the updated Lyon Consensus in comparison with its old version.

Keywords: diagnosis of GERD, Lyon Consensus 2.0, pH impedancemetry, esophageal manometry



Средства устранения запоров при подготовке кишечника к обследованиям

М.А. Иванцова, к.м.н.

Адрес для переписки: Марина Анатольевна Иванцова, drma.ivantsova@mail.ru

Для цитирования: Иванцова М.А. Средства устранения запоров при подготовке кишечника к обследованиям. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 76–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-76-79

В обзорной статье проведен краткий анализ современных возможностей медикаментозного устранения запоров как предикторов недостаточной подготовки к обследованиям кишечника: эндоскопическим – колоноскопии, ректороманоскопии, энтероскопии, капсульной эндоскопии, а также рентгенологическим – ирригоскопии, магнитно-резонансной томографии и компьютерной колонографии. Приведено описание слабительных средств, их точек приложения и клинических преимуществ средств на основе полиэтиленгликоля и лактулозы, натрия лаурилсульфоацетата и сорбитола.

Ключевые слова: запор, слабительные средства, макрогол, лактулоза, сорбитол, натрия лаурилсульфоацетат, подготовка кишечника к медицинским обследованиям

Запор (constipatio, obstipatio) определяется как нерегулярное, затрудненное или систематически недостаточное опорожнение кишечника (дефекация). Время между актами дефекации считается увеличенным, если оно превышает индивидуальную физиологическую норму, составляющую в среднем 48 часов, или опорожнение кишечника без приема слабительных средств происходит реже трех раз в неделю [1]. При этом количество стула при запорах уменьшается в 3–5 раз до 35–40 г вместо 100–200 г в сутки, а консистенция стула по Бристольской шкале формы стула (Bristol Stool Form Scale) соответствует первому и второму типу [2]. Более тяжелый запор с образованием плотных, затвердевших каловых масс, когда самостоятельная дефекация невозможна, называют обстипацией [3]. Заключение о наличии у пациента функциональных запоров делают при отсутствии признаков органических заболеваний кишечника или других причин запоров (эндокринные, неврологические заболевания и др.). Вне зависимости от того, является ли запор первичным, функциональным, или вторичным, являющимся одним из симптомов заболевания кишечника, включая воспалительные заболевания и колоректальный рак, либо симптомом другого системного заболева-

ния, кодирование любых видов запоров: K59.0 по действующей в России Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [4].

Распространенность симптомов запора у взрослого населения в мире составляет от 12 до 19%, а у лиц старше 60 лет достигает 36% [1]. Помимо ухудшения качества жизни пациентов, страдающих хроническим запором, сравнимого с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией, хронический запор является фактором риска и предиктором недостаточной подготовки кишечника к медицинским обследованиям, что необходимо учитывать при планировании широкого спектра лучевых методов диагностики, начиная с ректороманоскопии, колоноскопии и ирригоскопии [5]. Особенности подготовки пациентов с запорами к данным видам обследований и современные возможности медикаментозного устранения запоров с повышением качества очистки кишечника служат основной темой рассмотрения и предметом обсуждения в данной статье.

Коррекция функциональных запоров строится на общих комплексных подходах, включающих:



Таблица 1. Классификация слабительных средств (по [6, 7])

Точка приложения действующих веществ слабительных средств	Составляющие слабительных средств
Средства, вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника	Натрия сульфат, магния сульфат, карловарская соль искусственная, лактулоза
Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника (контактные слабительные)	Синтетические средства: фенолфталеин, оксифенизатин, бисакодил, натрия пикосульфат Слабительные средства растительного происхождения – сеннозиды А и В (препараты сенны), ревеня дланевидного корня, крушины ольховидной кора, клещевины обыкновенной семян масло (касторовое масло)
Средства, способствующие увеличению объема кишечного содержимого	Макрогол, ламинария (морская капуста), метилцеллюлоза
Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника и размягчающие каловые массы	Парафин жидкий (масло вазелиновое, масло миндальное)
Частичный агонист 5-НТ-рецепторов	Прукалоприд
Активаторы хлорных каналов	Лубипростон (в настоящее время не зарегистрирован в России)
Ветрогонные средства	Укропа огородного плоды и фенхеля обыкновенного плоды, симетикон
Антагонисты опиоидных рецепторов, не проникающие через гематоэнцефалический барьер	Тримебутин
Комбинированные слабительные средства, способствующие размягчению каловых масс и облегчающие их выведение	Натрия лаурилсульфоацетат + натрия цитрат + сорбитол (Лакс Канон)

- 1) изменение образа жизни и характера питания, где большую роль играют диетические рекомендации. Так, пациентам с запором с целью его лечения рекомендуется увеличение содержания в пищевом рационе пищевых волокон (в частности, пшеничных отрубей), задерживающих воду в кишечнике и делающих его содержимое более жидким, до 20–25 г в сутки (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5);
- 2) дозированное увеличение физической нагрузки, где возможно;
- 3) прием лекарственных препаратов.

На рекомендациях по приему лекарственных препаратов от запоров следует остановиться подробнее с учетом того, что плановые диагностические вмешательства и операции на кишечнике требуют своевременной качественной очистки кишечника от всех каловых масс.

Традиционно по основному механизму действия выделяют три группы слабительных средств:

- 1) осмотические слабительные средства, основанные на увеличении объема каловых масс;
- 2) стимулирующие слабительные средства, основа действия которых – стимуляция моторики кишечника;
- 3) слабительные средства комплексного действия.

Несмотря на достаточно простое разделение слабительных средств на группы, их современная классификация по точкам приложения действующих веществ более обширная (табл. 1) [6, 7].

В зависимости от характера запоров и требуемых сроков достижения клинического эффекта по их устранению подходы к медикаментозной коррекции запоров меняются.

Так, если медицинское вмешательство планируется в сроки, превышающие две недели, то могут быть эффективны рекомендации по применению подорожника овального семян оболочки, служащих увеличению объема кишечного содержимого и стимуляции моторики кишечника (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 2). При этом пациентам с запором, у которых диета и назначение псиллиума оказываются неэффективными и сохраняются симптомы запора, с целью нормализации стула в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение на четыре – шесть недель одного из следующих препаратов: лактулозы или лактитола, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2), или осмотического слабительного средства макрогола (полиэтиленгликоль). Такой выбор является обоснованным по следующим причинам:

- лактулоза (Лактулоза Канон и др.) – это синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Под влиянием микроорганизмов толстой кишки расщепляется до моносахаридов. Оказывает гиперосмотическое слабительное действие. Применяется при лечении запоров у взрослых и детей с рождения (до 1 года). В первые дни лечения относительно часто регистрируется метеоризм, может развиваться диарея. Этот препарат противопоказан при галактоземии, так как расщепляется после приема на галактозу и фруктозу [8];
- макрогол (Макрогол Канон и др.) содержит активное вещество макрогол 4000 и является поли-



Таблица 2. Клинические преимущества комбинированных слабительных средств в микроклизмах Лакс Канон/Лакс Канон бэби

Фармакокинетические особенности	Клинические преимущества
Локальное действие в прямой кишке	Прогнозируемое время наступления эффекта (5–15 минут после приема) Отсутствие рисков непредвиденного действия препарата
Нет всасывания в кишечнике	Не оказывает системного действия Практически не взаимодействует с другими препаратами
Фиксированная дозировка активного вещества в одной микроклизме	Нет риска ошибиться с подбором дозировки препарата Ожидаемая эффективность без побочных явлений
Лакс Канон бэби имеет специальный детский наконечник	Соответствует анатомии прямой кишки маленького ребенка

мерным соединением с большой молекулярной массой, что позволяет ему эффективно связывать и удерживать воду в просвете желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому после перорального приема препарата увеличивается объем кишечного содержимого и проявляется слабительный эффект. Выпускается в виде порошков по 4 и 10 г для приготовления раствора для приема внутрь. К нежелательным эффектам макрогола относятся метеоризм, боль в животе, диарея, тошнота. У пожилых пациентов могут проявиться расстройства электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия) и/или обезвоживание.

Важно отметить, что нежелательные эффекты от приема как лактулозы, так и макрогола не выходят за рамки общих, типичных недостатков слабительных средств, тогда как у других препаратов наблюдаются дополнительные эффекты, которые следует учитывать и профилактировать путем своевременной замены.

Так, природная (карловарская соль) или искусственная смесь натрия сульфата, натрия гидрокарбоната, натрия хлорида и калия сульфата противопоказана при наличии заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей из-за рисков нежелательной миграции конкрементов. Синтетические и растительные слабительные средства, раздражающие хеморецепторы кишечника (так называемые контактные слабительные – см. табл. 1), могут накапливаться в организме и раздражать почки. При использовании таких препаратов более 7–10 дней кишечные рецепторы истощаются, может развиваться атония кишечника с усугублением запоров и требованием увеличения дозы. Кроме того, они часто вызывают диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений, вызывают эффект привыкания

и способствуют развитию синдрома ленивого кишечника (lazy bowel syndrome). Клещевины обыкновенной семян масло (касторовое масло, масло клещевинное) при приеме внутрь расщепляется липазой в тонкой кишке с образованием рицинолевой кислоты, раздражающей рецепторы слизистой оболочки кишки на всем ее протяжении, вызывая слабительный эффект через четыре – шесть часов после приема. Раздражающее действие касторового масла на кишечник вызывает схваткообразные и/или спастические боли в животе, сокращения матки, нарушения всасывания в тонком кишечнике, поэтому оно противопоказано при беременности и детям до 1 года. Слабительное, содержащее антрагликозиды листьев сенны (кассии), при отщеплении сахаров образует в толстой кишке эмодин и другие производные антрацена, раздражая рецепторы толстой кишки и усиливая таким образом сокращение ее стенок и перистальтику. При этом существенным недостатком препаратов сенны – сеннозидов А и В – является доказанная потенциальная генотоксичность степени 3–4, канцерогенность степени 3–4 и гепатотоксичность. Препарат противопоказан детям до 12 лет, а также при беременности и в период грудного вскармливания [8, 9]. При длительном применении могут развиваться привыкание и знакомый многим эндоскопистам меланоз толстой кишки – патологическое состояние, при котором в макрофагах собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки накапливается гликопротеид липофусцин, придающий характерную темную пигментацию слизистой оболочке и провоцирующий усиление запоров, спастические абдоминальные боли, метеоризм и диспепсию. Частичный агонист 5-НТ-рецепторов прукралоприд оказывает прокинетическое действие вследствие влияния на серотонинергическую систему кишечника и назначается при отсутствии эффективности лечения запоров слабительными средствами. Показан для симптоматического лечения хронического запора у взрослых при отсутствии обеспечения достаточного эффекта в облегчении симптомов запора и противопоказан детям (до 18 лет). Кроме тошноты и метеоризма, прукралоприд может быть частой причиной головной боли [10].

Как отмечалось выше, при планировании эндоскопического и/или рентгенологического обследования кишечника возникают ситуации, когда исследование назначается в ближайшие сроки, часто не превышающие трех – семи дней от даты приема. В этих случаях быстрое устранение запоров является необходимым условием качественной подготовки к вмешательствам, а пероральные слабительные средства не всегда обеспечивают быстрый результат. Здесь достаточно эффективными оказываются комбинированные слабительные средства в микроклизмах на основе натрия лаурилсульфоацетата + натрия цитрата + сорбитола, такие как Лакс Канон/Лакс Канон бэби и др. Эффект от их применения наступает через 5–15 минут с максимальным действием



на уровне прямой и сигмовидной кишки. В состав препарата входят натрия цитрат (пептизатор, всасывающий связанную воду, присутствующую в содержимом кишечника), натрия лаурилсульфоацетат (разжижает содержимое кишечника) и сорбит (усиливает слабительное действие путем стимуляции поступления воды в кишечник). Увеличение количества воды вследствие пептизации и разжижения стула облегчает опорожнение кишечника. Показан к применению при запорах, в том числе для подготовки к эндоскопическому (ректоскопия) и рентгенологическому исследованиям кишечника. Может применяться у взрослых и детей с рождения, у беременных. Действует местно, не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами [11].

Клинические преимущества комбинированных слабительных средств в микроклизмах Лакс Канон и Лакс Канон бэби представлены в табл. 2.

Заключение

Приведенные данные о клинических преимуществах комбинированных слабительных средств в микроклизмах Лакс Канон и Лакс Канон бэби свидетельствуют об их высоком профиле безопасности, быстром и эффективном действии, отсутствии лекарственного взаимодействия и привыкания, а значит, в возможности как однократного, так и длительного применения у большинства пациентов, независимо от возраста и имеющихся заболеваний. Дополнительное преимущество быстрого наступления эффекта по устранению запоров при применении данных средств, составляющего не более 15 минут, свидетельствует о неоспоримой пользе их использования в схемах подготовки как к плановым, так и к экстренным эндоскопическим и рентгенологическим исследованиям кишечника у пациентов всех возрастных групп с различным объективным статусом, в том числе у коморбидных пациентов. ●

Литература

1. Запор (взрослые). Клинические рекомендации. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/274_2
2. Фармацевтическое консультирование: учебник. Под ред. С.В. Оковитого, А.Н. Куликова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
3. Запор (констипация, обстипация). Исток-система ГастроСкан. <https://www.gastroscan.ru/patient/symptom/08/?ysclid=1w0jgyeii20600014>.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. <https://mednet.ru/images/stories/files/fas/mkb.pdf>.
5. Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки: методическое руководство. 4-е изд., перераб. и доп. РЭНДО. Ассоциация колопроктологов. М., 2020 г. <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/metodicheskoe-rukovodstvo-podgotovka-patsientov-k-endoskopicheskomu-issledovaniyu-tolstoy-kishki-izd/>.
6. Фармакология: учебник. Под ред. Р.Н. Аляутдина. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
7. Фармацевтическое консультирование посетителей аптеки по особенностям применения лекарственных препаратов при терапии заболеваний органов пищеварения: учеб. пособие. Под ред. О.С. Королевской, И.А. Стекольниковой. Чебоксары: Издательство Чувашского университета, 2021.
8. Лактулоза Канон сироп. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-005525 от 20.05.2019 (переоформление 27.02.2024).
9. Макрогол Канон. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-№(002238)-(РГ-RU) от 26.04.2023 (переоформление 06.05.2024).
10. Препарат прукалоприд (Резолор). Инструкция по медицинскому применению. ЛП-001413. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8e4f134d-e6b8-4762-83ec-59a1d41ea832.
11. Лакс Канон раствор ректальный 5 мл микроклизмы. Инструкция по медицинскому применению препарата. ЛП № (004203) – (РГ-RU) от 28.12.2023.

Medications to Relieve Constipation for the Bowel Preparation for Examinations

M.A. Ivantsova, PhD

Ekaterinburg Medical Center

Contact person: Marina A. Ivantsova, drma.ivantsova@mail.ru

The review article provides a brief analysis of the modern possibilities of relief of constipation as predictor of insufficient preparation for intestinal examinations: endoscopic – colonoscopy, sigmoidoscopy, enteroscopy, capsule endoscopy, as well as radiological – irrigoscopy, MRI and CT colonography. A description of laxatives, their points of application and the clinical benefits of products based on polyethylene glycol, lactulose, sodium lauryl sulfoacetate and sorbitol is provided.

Keywords: constipation, laxatives, macrogol, lactulose, sorbitol, sodium lauryl sulfoacetate, bowel preparation for medical examinations



¹ Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

² Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения города
Москвы

³ Российский
университет
медицины, Москва

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Значение комплексного подхода в диагностике аутоиммунного гастрита: клиническое наблюдение

М.В. Чеботарева^{1,2}, К.А. Никольская, к.м.н.^{1,2}, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,3,4},
Е.В. Парфенчикова, д.м.н.¹, С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹, Н.А. Неясова¹,
Л.А. Цапкова, к.б.н.¹, Д.Н. Андреев, к.м.н.³

Адрес для переписки: Маргарита Викторовна Чеботарева, m.chebotareva@mknc.ru

Для цитирования: Чеботарева М.В., Никольская К.А., Бордин Д.С. и др. Значение комплексного подхода в диагностике аутоиммунного гастрита: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 80–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-80-85

*Хронический атрофический гастрит (ХАГ) является первой ступенью канцерогенеза желудка, в связи с чем важна диагностика заболевания на ранних стадиях. Основными этиологическими факторами ХАГ являются инфекция *Helicobacter pylori* и аутоиммунный гастрит (АИГ). Распространенность *H. pylori* в мире составляет до 43,1%, а в России – 36,4%. Распространенность АИГ значительно ниже и составляет от 0,5 до 4,6% с тенденцией к росту. АИГ часто диагностируется на поздних стадиях заболевания в связи с бессимптомным или малосимптомным течением, что должно повышать настороженность врачей эндоскопистов и гастроэнтерологов в отношении данного заболевания. Пациенты нуждаются в длительном динамическом наблюдении с проведением эзофагогастродуоденоскопии и оценкой стадии атрофии и степени воспаления по OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). При АИГ повышается риск развития нейроэндокринных опухолей желудка I типа в два – четыре раза в сравнении со здоровыми людьми. На данный момент этиопатогенетического лечения АИГ нет. Рекомендовано проведение симптоматической терапии витамином В₁₂ и препаратами железа при выявлении их дефицита.*

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*, аутоиммунный гастрит, железодефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия, пепсиноген I, отношение пепсиногенов I/II, антитела к париетальным клеткам, антитела к внутреннему фактору, Ребагит

Введение

На настоящий момент хронический атрофический гастрит (ХАГ) рассматривается как первый этап многоступенчатой модели канцерогенеза желудка (каскад Correa), что обуславливает его клиническое значение в рамках реализации программ скрининга и ранней диагностики [1]. Два последних систематических обзора и метаанализа демонстрируют, что обобщенная распространенность ХАГ в специально проведенных исследованиях составляет 25–25,4% [2, 3]. Инфекция *H. pylori* является абсолютно доминирующим этиологическим фактором ХАГ во всем мире [1, 4]. По последним данным, около 43,1% глобальной популяции и 36,4% населения России инфицировано данным микроорганизмом [5, 6]. Второе место в этиологической

структуре ХАГ занимает аутоиммунная агрессия к париетальным клеткам эпителия желудка [7].

Аутоиммунный гастрит (АИГ) – это заболевание, которое поражает преимущественно тело и дно желудка с последующей атрофией слизистой оболочки вследствие выработки аутоантител к париетальным клеткам желудка против Н⁺,К⁺-АТФазы и аутоантител к внутреннему фактору Касла, что в дальнейшем приводит к ахлоргидрии, гипергастринемии и, как следствие, железодефицитной анемии (ЖДА), В₁₂-дефицитной анемии и развитию нейроэндокринных опухолей желудка I типа [8, 9]. В настоящее время считается, что АИГ не связан с аденокарциномой желудка, за исключением случаев одновременного или предшествующего инфицирования *H. pylori*



[10]. Глобальная распространенность АИГ варьирует от 0,5 до 4,6% и имеет тенденцию к росту [9]. При этом АИГ преимущественно встречается у женщин, в соотношении 3:1 [8]. В настоящее время доказана связь АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет первого типа, витилиго, целиакия, миастения и др. [9, 11]. Наиболее часто (более чем в 50% случаев) АИГ сочетается с аутоиммунным тиреоидитом [12].

Как правило, АИГ и *H. pylori* имеют разные модели поражения желудка. В отличие от АИГ, который поражает исключительно тело и дно желудка, *H. pylori* затрагивает антральный отдел. Существует гипотеза, согласно которой *H. pylori* может быть триггером АИГ у генетически предрасположенных лиц вследствие молекулярной мимикрии между антигенами бактерии и H^+, K^+ -АТФазой [13]. Ряд проведенных эпидемиологических исследований показывают, что у большого числа пациентов с установленным диагнозом АИГ в настоящий момент времени выявлена инфекция *H. pylori* или была в анамнезе. Однако эта гипотеза все еще обсуждается. Согласно другой гипотезе, АИГ является самостоятельным заболеванием [8].

В связи с тем что АИГ протекает малосимптомно либо бессимптомно, он часто диагностируется на поздних стадиях заболевания. При этом для верификации диагноза необходимо комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациента. При подозрении на АИГ одним из основных методов неинвазивной диагностики атрофии слизистой оболочки желудка является анализ крови на гастропанель. Клинически значимым является снижение уровня пепсиногена I и отношения пепсиногенов I/II, так как уровень пепсиногена II остается зачатую без изменений в связи с его секрецией железами антрального отдела желудка, которые не поражаются при АИГ [1]. Следует отметить, что атрофический гастрит – это прежде всего диагноз морфологический и при выявлении маркеров атрофии по данным анализа крови на гастропанель рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией из пяти стандартных точек по Сиднейской системе с последующим гистоморфологическим исследованием биоптатов слизистой желудка по системе OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) для уточнения стадии атрофии и степени воспаления слизистой оболочки желудка [14, 15]. Диагноз подтверждается при выявлении антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору [16].

Клинический случай

Больная Е., 48 лет, в июне 2022 г. проходила обследование в рамках эпидемиологического исследования распространенности *H. pylori* в Москве (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение № 0903-1/22 от 21.032022), включавшее в себя проведение ^{13}C -уреазного дыхательного теста на наличие инфекции *H. pylori*, а также анализа крови на гастропанель для

выявления антител IgG к *H. pylori* и маркеров атрофии слизистой оболочки желудка (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин 17).

Пациентка предъявляла жалобы на чувство тяжести, распирания в эпигастрии при переизбытке, расприания в эпигастрии при переизбытке. Из анамнеза заболевания известно, что жалобы на тяжесть, дискомфорт в эпигастриальной области после приема пищи беспокоят пациентку в течение восьми лет, после набора веса (после второй беременности). Эпизодически принимала прокинетики, ингибиторы протонной помпы с положительным эффектом, симптомы диспепсии купировались, но на непродолжительное время. Ранее не обследовалась. Аллергические реакции на лекарственные препараты отрицает. Наследственность не отягощена.

Данные физикального обследования: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, тургор кожи не снижен. Повышенного питания (индекс массы тела – 28,3 кг/м²). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 16 в минуту, частота сердечных сокращений – 68 в минуту, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст. Живот не вздут. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный оформленный, без патологических примесей.

Показатели клинического и биохимического анализа крови в пределах референсных значений.

^{13}C -уреазный дыхательный тест свидетельствовал об отсутствии инфекции *H. pylori* (степень обсеменения – Delta over Baseline, DOB – 0,8%). Антитела IgG к *H. pylori* также были в пределах референсных значений. Однако обращали на себя внимание низкий уровень пепсиногена I – 1,40 мкг/л (норма – 30,00–160,00 мкг/л) и отношение пепсиногенов I/II – 0 (норма – 3–20) (табл. 1). В связи с наличием у больной маркеров атрофии слизистой желудка ей было предложено проведение ЭГДС с биопсией из пяти стандартных точек по Сиднейской системе с последующим гистоморфологическим исследованием биоптатов слизистой желудка по системе OLGA.

При ЭГДС: слизистая желудка умеренно диффузно гиперемирована, в теле местами атрофична, складки сглажены, в антральном отделе прослеживаются подслизистый сосудистый рисунок (рис. 1). Перистальтика удовлетворительная, симметричная. Угол не изменен. Привратник округлый, не деформиро-

Таблица 1. Анализ крови на гастропанель

Наименование	Июнь 2022 г.	Референсные значения
Пепсиноген I, мкг/л	1,40	30,00–160,00
Пепсиноген II, мкг/л	9,90	3,00–15,00
Гастрин 17 базальный (натошак), пмоль/л	30,00	1,00–7,00
Антитела к <i>H. pylori</i> (IgG), Ед/мл	4,40	0,00–30,00
Отношение пепсиногенов I/II	0	3–20

Примечание. Жирным шрифтом выделены измененные показатели крови (описано в тексте).



Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия от 08.09.2022

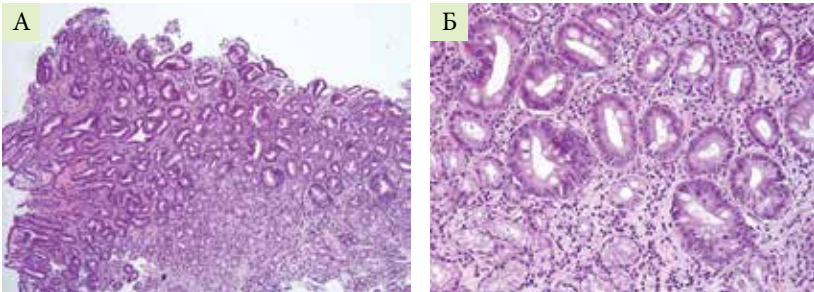


Рис. 2. Хронический рефлюкс-гастрит с десквамацией поверхностного эпителия и очагами кишечной метаплазии в антральном отделе желудка. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$ (А), $\times 300$ (Б) (2022 г.)

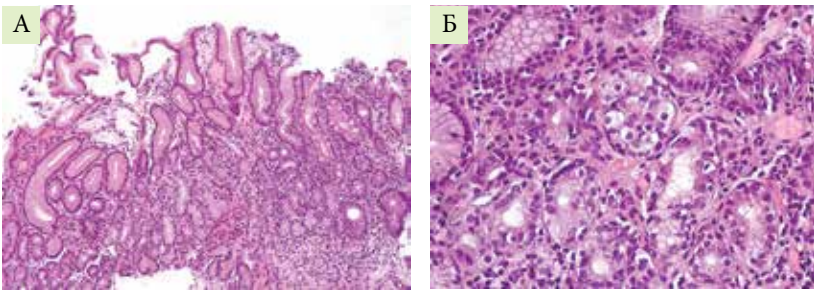


Рис. 3. Хронический атрофический гастрит тела желудка с участками пилорической и неполной кишечной метаплазии и очагами гиперплазии нейроэндокринных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$ (А), $\times 500$ (Б) (2022 г.)

ван, смыкается полностью, открывается достаточно. Эндоскопические признаки атрофического гастрита 2-р по Kimura and Takemoto.

Была произведена биопсия с последующей интерпретацией патоморфологом по системе OLGA: флакон 1 – два фрагмента – большая и малая кривизна антрального отдела желудка; флакон 2 – один фрагмент – угол желудка; флакон 3 – два фрагмента – тело желудка – большая и малая кривизна тела желудка (рис. 2 и 3).

Заключение по морфологическому исследованию от 08.09.2022:

1. В препарате два фрагмента слизистой оболочки антрального отдела желудка – гиперплазия клеток поверхностного и ямочного эпителия. На поверхности эпителия скопления желчных мицелл. Зоны субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы и участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Желудочные ямки глубокие. Очаги атрофии концевых отделов пилорических желез. Зоны неполной кишечной метаплазии. Собственная пластинка отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плаз-

Таблица 2. Иммунологическое исследование

Наименование	Результат	Референсные значения
Антитела к париетальным клеткам желудка, Ед/мл	103	0–10
Витамин В ₁₂ , пг/мл	250	197–771
Сывороточное железо, нмоль/л	17	9–30

Таблица 3. Анализ крови на гормоны щитовидной железы

Наименование	Результат	Референсные значения
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,540	0,280–6,820
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	0,80	0,00–4,00
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	20,90	0,00–35,00

моцитами с примесью эозинофилов, в ней наблюдается разрастание пучков коллагеновых и гладкомышечных волокон. *H. pylori* не обнаружено.

2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка – дистрофия и участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Дистрофия клеток концевых отделов пилорических желез. Собственная пластинка неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами. В ней наблюдается разрастание пучков гладкомышечных волокон. *H. pylori* не обнаружено.

3. В препарате два фрагмента слизистой оболочки тела желудка – дистрофия и участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Атрофия концевых отделов главных желез. Участки пилорической и неполной кишечной метаплазии. Собственная пластинка отечна и неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами с примесью эозинофилов. *H. pylori* не обнаружено.

OLGA: степень III, стадия III.

В связи с подозрением на наличие у пациентки АИГ было выполнено иммунологическое исследование для определения уровня витамина В₁₂ и антител к париетальным клеткам желудка (табл. 2).

В связи с повышением уровня антител к париетальным клеткам более чем в 10 раз пациентке было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и взят анализ крови на гормоны щитовидной железы. По данным УЗИ щитовидной железы выявлены УЗ-признаки диффузных изменений и повышение васкуляризации паренхимы щитовидной железы, узлов обеих долей щитовидной железы (слева TI-RADS 3, справа TI-RADS 3).

Пациентка консультирована эндокринным хирургом. Пункционная биопсия в настоящее время не рекомендована. Анализ крови на гормоны щитовидной железы патологических изменений не выявил (табл. 3).

Для оценки секреторной функции желудка пациентке была проведена длительная рН-метрия. Датчики уста-



новлены в антральном отделе, теле желудка и кардии. В желудке регистрировали в основном гипоацидные значения рН и кратковременно нормоацидные значения рН в кардии; процент времени с рН в диапазоне от 0,8 до 3,9 – 16,3% (рис. 4). Не исключено потребление кислых продуктов. На основании полученных данных сделано заключение о сниженной кислотопродуцирующей функции желудка.

Для последующего ведения пациентки была выбрана тактика длительного назначения ребамипида (Ребагит) по 100 мг три раза в сутки в течение года. При контрольной ЭГДС от 15.01.2024: слизистая желудка истончена, местами прослеживается подслизистый сосудистый рисунок, складки сглажены. Перистальтика удовлетворительная, симметричная. Угол не изменен. Привратник округлый, не деформирован, смыкается полностью, открывается достаточно. Эндоскопические признаки атрофического гастрита 0-р по Kimura and Takemoto.

Пациентке повторно выполнена биопсия по системе OLGA (рис. 5, 6).

Заключение по морфологическому исследованию от 15.01.2024:

1. В препарате два фрагмента слизистой оболочки антрального отдела желудка. Гиперплазия клеток поверхностного и ямочного эпителия. Желудочные ямки глубокие. Очаги атрофии концевых отделов пилорических желез. Собственная пластинка отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами с примесью эозинофилов. В ней наблюдается разрастание пучков коллагеновых и гладкомышечных волокон. *H. pylori* не обнаружено.

2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка. Гиперплазия клеток поверхностного и ямочного эпителия. Шеечные отделы желез удлинены и имеют извилистый ход. Концевые отделы пилорических желез – без изменений. Участки гиперплазии нейроэндокринных клеток. Собственная пластинка слабо инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами. В ней наблюдается разрастание пучков гладкомышечных волокон. *H. pylori* не обнаружено.

3. В препарате два фрагмента слизистой оболочки тела желудка. Гиперплазия клеток поверхностного и ямочного эпителия. Атрофия концевых отделов главных желез. Участки пилорической метаплазии и гиперплазии нейроэндокринных клеток. Собственная пластинка отечна и неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами с примесью эозинофилов. В ней расположены небольшие фолликулоподобные скопления лимфоцитов. *H. pylori* не обнаружено.

OLGA: степень II, стадия III.

При сравнении с препаратами № 22.2.14345 за 2022 г. отмечается положительная динамика, что проявляется в уменьшении выраженности воспалительной инфильтрации и исчезновении участков кишечной метаплазии в антральном отделе и теле желудка.

Кроме того, пациентке выполнено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

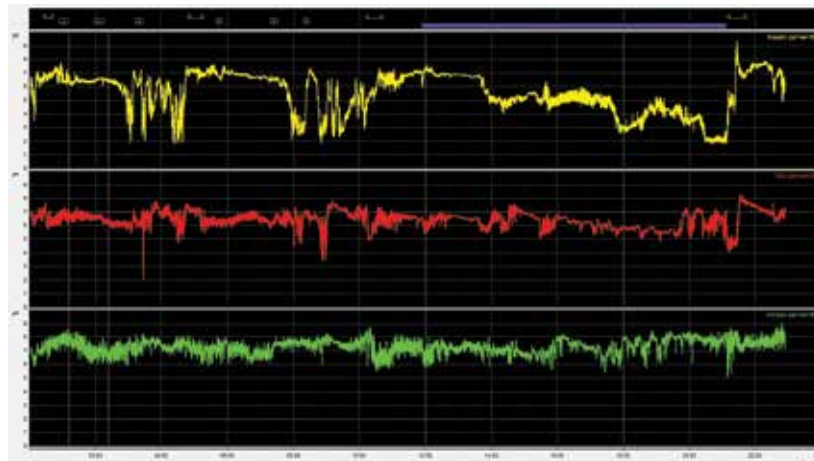


Рис. 4. Данные длительной pH-метрии

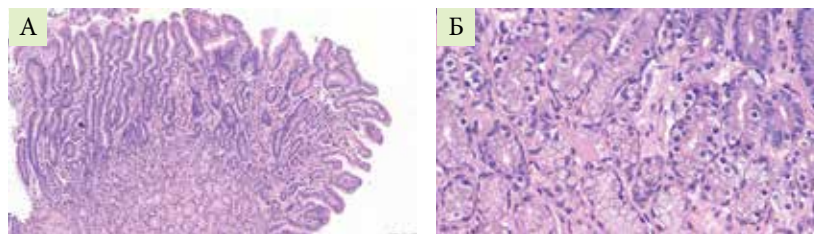


Рис. 5. Хронический гастрит антрального отдела желудка с участками фовеолярной гиперплазии и очагами гиперплазии нейроэндокринных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$ (А), $\times 500$ (Б) (2024 г.)

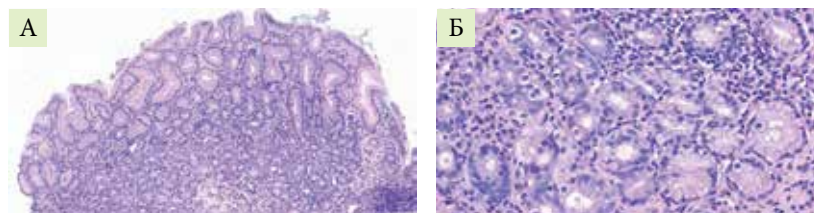


Рис. 6. Хронический атрофический гастрит тела желудка с участками пилорической метаплазии и очагами гиперплазии нейроэндокринных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$ (А), $\times 500$ (Б) (2024 г.)

Таблица 4. Молекулярно-генетическое исследование на полиморфизмы генов класса TLR

Ген	Вариант	Генотип	Референс
TLR2	chr4: 153703504 (NM_003264.5): c.597T>C (p.Asp199=), rs3804099	T/T	T/T
TLR2	chr4:153684312 c.-184_-163+1dup, rs111200466	Ins/del	del/del
TLR4	chr9:120478131 (NM_138554.5): c. 1205G>C, rs11536889	G/G	G/G

с последующим секвенированием по Сэнгеру, которое показало наличие полиморфизма гена *TLR2* (rs111200466), ассоциированного с более высоким риском развития рака желудка (табл. 4) [17].

Обсуждение и заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, что АИГ является диагностически сложным заболеванием в связи с его мало- или бессимптом-



ным течением, а также необходимостью проведения ряда дорогостоящих методов обследования пациентов (ЭГДС с биопсией по OLGA, иммунологические исследования). Кроме того, в повседневной клинической практике врачи эндоскописты и гастроэнтерологи проявляют недостаточную настороженность в отношении АИГ [18–20]. По данным многочисленных исследований, риск развития нейроэндокринных опухолей желудка первого типа у пациентов с АИГ в два – четыре раза выше, чем в популяции. АИГ является заболеванием с неспецифической симптоматикой, в связи с чем пациенты с АИГ нуждаются в длительном динамическом амбулаторном наблюдении с обязательным эндоскопическим контролем и оценкой степени и стадии гастрита по OLGA, проведением иммуногистохимического исследования для оценки рисков развития рака желудка и своевременного осуществления необходимых мер канцеропревенции [21–23].

На настоящий момент специфической долгосрочной терапии АИГ не разработано. Рекомендована заместительная терапия при выявлении дефицита витамина B_{12} и железа. С учетом того что АИГ является формой ХАГ, важными целями терапии являются разрешение воспалительных процессов и предотвращение прогрессирования атрофических изменений в слизистой оболочке желудка [14, 24]. В настоящем клиническом примере продемонстрировано, что длительное применение ребамипида (Ребагит) 100 мг три раза в сутки в течение 12 месяцев способствовало регрессу патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка: уменьшению выраженности воспалительной инфильтрации и исчезновению участков кишечной метаплазии в антральном

отделе и теле желудка. Действительно, терапия ребамипидом обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХАГ, включая АИГ [25, 26]. Помимо этого, ребамипид способствует регрессу синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, который наблюдается у пациентов с ХАГ и является кофактором персистенции воспалительного процесса в слизистой желудка [27]. В двух независимых исследованиях К. Naguma и соавт. (2002) и Т. Kamada и соавт. (2015) с длительным периодом наблюдения (12 месяцев) показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков хронического гастрита, выражающихся в уменьшении лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [28, 29]. Недавнее пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (53 пациента, перенесших эндоскопическую резекцию по поводу дисплазии желудка или раннего рака желудка) показало достоверный регресс степени ХАГ по данным гистологии через год в группе лиц, получавших ребамипид (до лечения – $1,870 \pm 0,932$, после лечения – $1,430 \pm 0,986$; $p = 0,013$) [30]. Согласно практическим рекомендациям совета экспертов «Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях» (2022), ребамипид обладает доказанной клинической эффективностью при ряде органических заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая хронические гастриты, и курсовая терапия данным препаратом способствует редукции симптоматики и позитивно влияет на течение этих заболеваний [31]. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 70–99.
2. Yin Y, Liang H, Wei N, Zheng Z. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2022; 11 (12): 3697–3703.
3. Mülder D.T., Hahn A.I., Huang R.J., et al. Prevalence of gastric precursor lesions in countries with differential gastric cancer burden: a systematic review & meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; S1542–3565(24)00227-1.
4. Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 8 (6): 553–564.
5. 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; e12924.
6. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (8): 1458.
7. Ruge M., Savarino E., Sbaraglia M., et al. Gastritis: the clinico-pathological spectrum. *Dig. Liver Dis.* 2021; 53 (10): 1237–1246.
8. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa A.R., et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10 (2): 80–83.
9. Orgler E., Dabsch S., Malfertheiner P, et al. Autoimmune gastritis: update and new perspectives in therapeutic management. *Curr. Treat. Options. Gastro.* 2023; 21: 64–77.
10. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 54–70.
11. Cellini M., Santaguida M.G., Virili C., et al. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 92.
12. Coati I., Fassan M., Farinati F, et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (42): 12179–12189.
13. Smyk D.S., Koutsoumpas A.L., Mytilinaiou M.G., et al. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (3): 613–629.



14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). Фарматека. 2016; 6: 24–33.
15. Ruge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the real-world gastritis initiative-updating the updates. Gut. 2024; 73 (3): 407–441.
16. 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.
17. Lourenço C.M., Susi M.D., do Nascimento M.C.A., et al. Characterization and strong risk association of TLR2 del -196 to -174 polymorphism and *Helicobacter pylori* and their influence on mRNA expression in gastric cancer. World J. Gastrointest. Oncol. 2020; 12 (5): 535–548.
18. Carabotti M., Lahner E., Esposito G., et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (1): e5784.
19. Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. Dig. Endosc. 2021; 34 (4): 700–713.
20. Щелоченков С.В., Гуськова О.Н., Бордин Д.С. Клинико-эндоскопические и морфологические аспекты аутоиммунного гастрита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 200 (4): 14–19.
21. Hemminki K., Liu X., Ji J., et al. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. Ann. Oncol. 2012; 23 (4): 927–33.
22. Губанова А.В., Ливзан М.А., Кралевец Т.С. и др. Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 211 (3): 112–119.
23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 5: 53–74.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический гастрит с позиций современной медицины. М.: Прима Принт, 2022.
25. 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 (1): 3–11.
26. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 97–104.
27. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758.
28. Haruma K., Ito M., Kido S., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. Dig. Dis. Sci. 2002; 47 (4): 862–867.
29. 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.
30. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study. Dig. Dis. Sci. 2022; 67 (6): 2395–2402.
31. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022; 94 (8): 6–22.

The Importance of an Integrated Approach in the Diagnosis of Autoimmune Gastritis: Clinical Observation

M.V. Chebotareva^{1,2}, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,2}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,3,4}, E.V. Parfenchikova, PhD¹, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, N.A. Neyasova¹, L.A. Tsapkova, PhD¹, D.N. Andreev, PhD³

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

³ Russian University of Medicine, Moscow

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Margarita V. Chebotareva, m.chebotareva@mknc.ru

Chronic atrophic gastritis (CAG) is the first stage of gastric carcinogenesis, which is why early diagnosis of the disease is important. The main etiological factors of CAG are Helicobacter pylori infection and autoimmune gastritis (AIG). The prevalence of H. pylori in the world is up to 43.1%, and in Russia – 36.4%. The prevalence of AIG is significantly lower and ranges from 0.5 to 4.6% and tends to increase. AIG is often diagnosed in the late stages of the disease due to an asymptomatic or low-symptomatic course, which should increase the alertness of endoscopists and gastroenterologists regarding this disease. Patients need long-term dynamic follow-up with EGDS and assessment of the stage of atrophy and the degree of inflammation according to OLGA (Operational Link for Gastritis Assessment). With AIG, the risk of developing neuroendocrine gastric tumors of the first type increases two to four times in comparison with healthy people. At the moment, there is no etiopathogenetic treatment for AIG. Symptomatic therapy with vitamin B₁₂ and iron preparations is recommended if their deficiency is detected.

Keywords: chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, autoimmune gastritis, iron deficiency anemia, B₁₂ deficiency anemia, pepsinogen I, pepsinogen I/II ratio, antibodies to parietal cells, antibodies to internal factor, rebagitis



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва

Фенотипические особенности саркопении при жировой болезни печени

И.Г. Адамова¹, Б.М. Тараки¹, Г.М. Ибрагимова¹, И.Г. Федоров, к.м.н.^{1, 2}, О.О. Мануйлова, к.м.н.², И.Г. Пшенникова², Л.Ю. Ильченко, д.м.н., проф.^{1, 2}, И.Г. Никитин, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Имара Габибуллаховна Адамова, miss.imara@mail.ru

Для цитирования: Адамова И.Г., Тараки Б.М., Ибрагимова Г.М. и др. Фенотипические особенности саркопении при жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 86–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-86-92

Цель исследования – выделить фенотипические варианты саркопении у пациентов с жировой болезнью печени.

Материал и методы. В настоящее время актуальность проблемы саркопении и механизмов ее развития возрастает в связи с глобальным демографическим старением, а также распространенностью ожирения. Саркопения может возникать и в более раннем возрасте, что обусловлено различными причинами, в том числе неправильным питанием, недостаточной физической активностью, хроническими заболеваниями и др. По данным скринингового исследования пациентов с жировой болезнью печени, выделены и даны характеристики четырем фенотипам саркопении. Наиболее часто встречающийся фенотип саркопении – саркопеническое ожирение, а наименее распространенный – изолированная саркопения.

Заключение. Несмотря на то что изучением саркопении занимаются многие исследователи, на данный момент имеется недостаточно информации о маркерах этого состояния, методах диагностики, фенотипах саркопении с неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени, метаболически ассоциированной алкогольной болезнью печени, а также профилактике его развития у пациентов трудоспособного возраста с хроническими заболеваниями печени. Тем не менее достаточно четко прослеживается влияние саркопении на прогноз, выживаемость и частоту клинических осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Это подчеркивает необходимость изучения саркопении, поиска ее предикторов и способов эффективного лечения.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, саркопения, саркопеническое ожирение, фенотипы саркопении

Введение

Саркопения (от греч. *sarx* – тело, плоть, *penia* – снижение) – это мышечная недостаточность, в основе которой лежит прогрессирующая и генерализованная потеря массы и функции скелетных мышц, ассоциированная с метаболическими нарушениями, ростом неблагоприятных исходов, включая

падения, функциональное снижение, хрупкость и смертность [1]. Термин «саркопения» был введен в клиническую практику в 1989 г. профессором И. Розенбергом и применялся для описания возрастного атрофического дегенеративного изменения скелетной мускулатуры, приводящего к постепенной потере мышечной массы и силы [2].



В настоящее время вопрос саркопении и механизмов ее развития становится все более актуальным, особенно с учетом глобального демографического старения, а также распространенности ожирения. До недавнего времени вопрос саркопении рассматривался мировым медицинским сообществом в отношении пожилой популяции пациентов, однако, согласно данным новых исследований, саркопения может возникать и в более раннем возрасте, что обусловлено различными причинами, в том числе неправильным питанием, недостаточной физической активностью, хроническими заболеваниями и др. [3]. Исходя из этого, принято разделение на первичную саркопению, связанную с возрастом, и вторичную, развивающуюся на фоне заболеваний.

Саркопения только в 2016 г. была выделена в самостоятельную нозологическую единицу и включена в Международную классификацию болезней. В 2009 г. была создана Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра с клинической модификацией (International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification, ICD-10-CM) код диагноза саркопении – M62.84 [4].

С появлением термина «саркопения» отмечен повышенный интерес к эпидемиологии, патогенезу и классификации этого состояния. В последнее время активно изучается взаимосвязь саркопении с различными хроническими заболеваниями. Так, имеются данные о том, что саркопения является важным прогностическим фактором, влияющим на выживаемость и частоту клинических осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), почек и др. [5–7].

По данным систематического обзора и метаанализа, распространенность первичной саркопении в мировой популяции составляет 10% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 8–12%) среди мужчин и 10% (95% ДИ 8–13%) среди женщин соответственно [8].

Жировая болезнь печени (ЖБП) возникает при патологии, имеющей общие патогенетические основы и различную этиологию. Значительную часть данной группы заболеваний составляют алкогольная (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). J. Ludwig и соавт. в 1980 г. при исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем, обнаружили гистологическую картину, идентичную таковой при алкогольном гепатите [9].

В настоящее время установлено, что существуют перекрестные биологические процессы, которые могут способствовать развитию как НАЖБП, так и заболеваний печени, связанных с избыточным употреблением алкоголя. В 2023 г. было разработано консенсусное заявление Delphi по изменению номенклатуры «неалкогольная жи-

Таблица 1. Кардиометаболические факторы риска (по [11])

Индекс массы тела	≥ 25 кг/м ²
Окружность талии	> 94 см (М), > 80 см (Ж)
Глюкоза в сыворотке крови натощак	≥ 5,6 ммоль/л
Глюкоза через два часа после нагрузки	≥ 7,8 ммоль/л
HbA1c	≥ 5,7% [39 ммоль/л]
Артериальное давление	≥ 130/85 мм рт. ст.
Триглицериды	≥ 1,70 ммоль/л [150 мг/дл]
Липопротеины высокой плотности	≤ 1,0 ммоль/л [40 мг/дл] (М) ≤ 1,3 ммоль/л [50 мг/дл] (Ж)

ровая болезнь печени» на термин «связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени», который объединяет пациентов с ЖБП независимо от количества и характера потребления алкоголя [10].

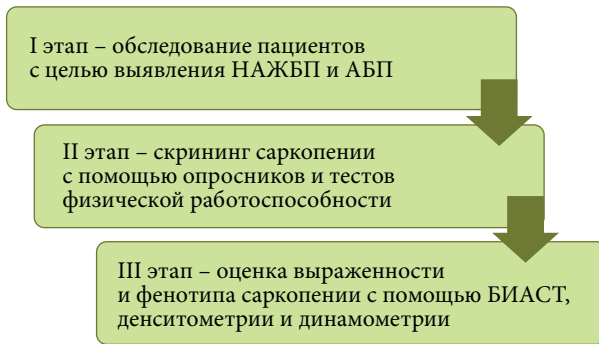
Критерии постановки диагноза основаны на наличии доказанного стеатоза печени и хотя бы одного из пяти кардиометаболических факторов риска (табл. 1).

Отдельно выделяют АБП. Кроме того, эксперты предложили использовать аббревиатуру МетАБП для обозначения пациентов с НАЖБП, которые употребляют алкоголь в гепатотоксических дозах (140–350 г в неделю для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин; 20–50 г в день для женщин, 30–60 г в день для мужчин). Среди пациентов с МетАБП следует выделять пациентов с преобладающей НАЖБП или АБП [11].

Последняя метааналитическая работа Z. Younossi и соавт. (2023) показала, что глобальная распространенность НАЖБП преодолела частоту в 30% и составляет 32,16% (95% ДИ 18,40–50,14) [12].

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Российской Федерации, ЭССЕ-РФ-2 распространенность стеатоза печени (индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index – FLI) ≥ 60) составила 31,8%, в том числе 38,5% у мужчин и 26,6% у женщин, и значимо увеличивалась с возрастом, преобладая среди мужчин и сельских жителей. Кроме того, высокий FLI у мужчин статистически значимо ассоциировался с низкой физической активностью, а у женщин – с курением. Выявлена связь высокого уровня образования у женщин с более низким FLI (≥ 60) [13].

Одним из проявлений ЖБП может выступать саркопения. Распространенность саркопении выше у пациентов, страдающих НАЖБП, и коррелирует с тяжестью ЖБП. Один из патофизиологических механизмов развития саркопении связан с инсулинорезистентностью, которая играет важную роль в развитии НАЖБП. Скелетная мышца является одним из основных органов, участвующих в инсулинозависимом процессе утилизации глюкозы, поэтому снижение мышечной массы играет ключевую роль в инсулинорезистентности и метаболическом синдроме [14]. В обзоре Y. Yang и соавт. (2021) [15] рассмотрены молекулярные механизмы сарко-



Этапы обследования пациентов с жировой болезнью печени

пении и остеосаркопении при ХЗП. Повышенная резорбция костей через активацию пути RANK – RANKL – OPG (рецепторный ядерный фактор каппа – RANK-лиганд – остеопротегерин) и воздействие воспалительных цитокинов считаются важными механизмами развития остеопороза при НАЖБП. Саркопении при НАЖБП связана с инсулинорезистентностью и ожирением, в то время как при циррозе печени (ЦП) на нее влияют гипераммониемия, низкий уровень аминокислот разветвленной цепи и гипогонадизм. Также значимую роль в развитии и прогрессировании саркопении играют миокины. Миокины представляют собой небольшие белки (5–20 кДа), секретируемые мышцами [16]. Наиболее изученным миокином является миостатин, также называемый фактором роста и дифференцировки 8, который относится к надсемейству трансформирующего фактора роста бета и в основном рассматривается как супрессор мышечного роста. Действительно, миостатин ингибирует синтез белка скелетных мышц путем связывания с рецептором активина типа IIB (ActRIIB) и последующего фосфорилирования Smad2 и Smad3. Этот процесс приводит к активации генов, участвующих в деградации мышечных белков, и одновременному ингибированию синтеза белка вследствие подавления рапамицин (mTOR)-опосредованного синтеза белка Akt млекопитающих (mTOR). Миостатин также способствует мышечной атрофии через путь белка O1 (FoxO1) и, ингибируя GLUT4 и AMP-активируемую протеинкиназу, снижает поглощение глюкозы в скелетных мышцах [18]. Помимо миокинов в регуляции обмена веществ скелетной мускулатуры участвует аммиак. Гипераммониемия активирует протеолиз скелетных мышц с помощью аутофагии и усиливает экспрессию миостатина, что нарушает синтез белков в мышцах с развитием впоследствии саркопении [19].

Миостатин экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах и в меньшей степени – в жировой ткани и сердечной мышце [17]. Показано, что при ожирении наблюдается повышение

уровня миостатина, и его влияние на адипогенез. Установлено также, что миостатин может индуцировать ингибирование биосинтеза иризина, способствуя увеличению жировой массы и снижению мышечной массы, что особенно опасно для людей с ХЗП, предрасполагая к развитию саркопенического ожирения [20]. Кроме того, остеопороз и саркопении имеют общие основные механизмы, включая инсулинорезистентность, снижение анаболических гормонов, таких как ИФР-1 и тестостерон, увеличение воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), а также изменение кишечной микробиоты. Выявленные биохимические перекрестные механизмы между костью и мышцами через различные сигнальные пути подчеркивают распространенность комбинации остеопороза и саркопении. Эргокальциферол (витамин D) также является одним из регуляторов этих механизмов в костной и мышечной ткани. Он связывается с рецептором к витамину D на мышечных волокнах и увеличивает их размер, улучшая мышечную силу и функцию. В процессе старения количество рецепторов на мышечной ткани постепенно уменьшается и сопровождается более низкой чувствительностью к витамину D, что приводит к потере мышечной массы и мышечной силы [21]. Внешние и клинические проявления саркопении очень многообразны и, вероятно, обусловлены различным патогенезом развития данного состояния.

В настоящее время фенотипы саркопении представлены следующими вариантами: изолированная саркопения, остеосаркопения, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение. Изолированная саркопения и саркопеническое ожирение характеризуются снижением мышечной массы, ее функции и силы, но при этом плотность костной ткани остается в норме.

Клинические наблюдения

С целью выявления саркопении у пациентов с ЖБП проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее определение общего и ионизированного кальция, витамина D в крови, липидного спектра; биохимический и общий анализ крови; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП); денситометрию; биоимпедансный анализ состава тела (БИАСТ) (рисунок).

На основании скрининга пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГКБ им. В.М. Буянова, из 50 больных с НАЖБ и АБП (26 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 33 до 79 лет (средний возраст – 59,5 ± 9,8 года) саркопения была выявлена у 25 пациентов.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с алкогольной



Таблица 2. Фенотипы саркопении у обследованных пациентов (n = 25)

Изолированная саркопения (n = 1)	Остеосаркопения (n = 7)	Саркопеническое ожирение (n = 9)	Остеосаркопеническое ожирение (n = 8)
Одна женщина	Две женщины Пять мужчин	Восемь женщин Один мужчина	Шесть женщин Двое мужчин

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика фенотипических вариантов саркопении у обследованных пациентов

Показатель	Изолированная саркопения	Остеосаркопения	Саркопеническое ожирение	Остеосаркопеническое ожирение
Возраст, лет	34	54	53	52
ИМТ, кг/м ²	18,3	23,1	42,4	34,3
ОТ/ОБ	0,8	0,9	1,2	1,1
АЛТ, 0–32 ЕД/л	31,0	31,0	24,0	31,0
АСТ, 5–34 ЕД/л	54,7	54,7	21,1	24,0
ГГТП, 0–73 ЕД/л	270,0	81,0	17,0	116,0
Общий билирубин, 1,7–20,5 мкмоль/л	81,0	22,0	5,0	62,0
Общий белок, 65–85 г/л	63	68	72	66
Альбумин, 35–55 г/л	36	43	46	32
С-реактивный белок, 0,1–7 мг/л	9,19	10,24	5,21	14,87
Холестерин, < 6,2 ммоль/л	4,06	2,9	6,9	4,54
Триглицериды, < 1,68 ммоль/л	1,1	0,47	3,2	0,52
Эргокальциферол, 30–100 нг/мл	5,6	4,1	15,5	4,5
SARC-F, баллы	4	2	7	6
SPPB, баллы	8	6	7	7
Динамометрия, кг	10	20	7	20
Остеоденситометрия	Норма	Остеопения	Норма	Остеопения
Биоимпедансный анализ состава тела:				
■ активная клеточная масса, кг	20,2	31,6	35,2	43,9
■ скелетно-мышечная масса, кг	21,7	32,5	27,8	34,7
■ жировая масса, кг	13,6	11,9	60,6	25,5
Диагноз	АГ (АБП)	ЦП (АБП)	НАЖБП	ЦП (MetАБП)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АГ – алкогольный гепатит; SARC-F – Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls.

и неалкогольной жировой болезнью печени, подписавшие информированное согласие на обследование и публикацию полученных результатов. Критерии исключения: пациенты с наличием злокачественных опухолей и декомпенсированных заболеваний сердца, легких, печени, почек, активной наркомании, токсикомании, острых инфекционных и психических заболеваний, отказ от подписания информированного согласия.

Протокол обследования и используемые опросники были утверждены локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета

им. Н.И. Пирогова (протокол № 235 от 18.12.2023). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и анализ их данных.

При анализе фенотипов саркопении выявлены остеосаркопения, саркопения, саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение (табл. 2).

Таким образом, выявлено, что наиболее частым фенотипом саркопении является саркопеническое ожирение, а наименее распространенным – изолированная саркопения.

Далее рассмотрены клинические примеры фенотипов саркопении (табл. 3).



Наблюдение 1. Фенотип «изолированная саркопения»
Пациентка К. 34 лет находилась на стационарном лечении по поводу алкогольного гепатита. Из анамнеза известно, что она употребляет спиртосодержащие напитки в гепатотоксичных дозах в течение двух лет. Течение гепатита осложнилось энцефалопатией смешанного генеза (печеночная + токсическая) и судорожным приступом. Выявлена умеренная гепатомегалия по данным УЗИ. В биохимическом анализе крови установлены минимальный цитолиз, холестаза, дефицит витамина D. По результатам тестов и опросников установлено снижение мышечной силы и функции. При остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей Т-показатель в пределах нормы. По результатам БИАСТ, выявлено снижение активной клеточной массы.

Наблюдение 2. Фенотип «остеосаркопения»
Пациент П. 54 лет поступил для планового обследования с жалобами на общую слабость. Пациент длительное время страдает ЦП алкогольной этиологии класса А по Чайлду – Пью (6 баллов), сахарным диабетом второго типа (СД 2). По данным УЗИ ОБП, выявлены гепатоспленомегалия, дилатация селезеночной вены, мелкие конкременты желчного пузыря. В биохимическом анализе крови зарегистрированы гипергликемия, гипербилирубинемия, признаки холестаза, дефицит витамина D. Отмечено снижение мышечной функции и силы по данным исследования. При остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей установлена остеопения. По результатам БИАСТ, активная клеточная, скелетно-мышечная и жировая массы – в пределах нормы.

Наблюдение 3. Фенотип «саркопеническое ожирение»
Пациентка В. 52 лет госпитализирована с жалобами на общую слабость, утомляемость, сонливость, одышку при минимальной физической нагрузке, боли в ногах, сухость кожи. В анамнезе имеется гипертоническая болезнь третьей степени, СД 2, НАЖБП, ожирение третьей степени. По данным УЗИ ОБП, выявлена умеренная гепатомегалия. В биохимическом анализе крови зарегистрированы дислипидемия, гипергликемия, дефицит витамина D. По данным опросников и тестов, отмечено затруднение при вставании со стула и ходьбе (тест «встань и иди»), снижение мышечной силы при динамометрии. При остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей отклонений от нормы не выявлено. По данным БИАСТ, отмечено увеличение жировой массы, тощая и скелетно-мышечная массы – в пределах нормы.

Наблюдение 4. Фенотип «остеосаркопеническое ожирение»
Пациент Т. 53 лет поступил в стационар с жалобами на желтушность склер, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей. Из анамнеза известно, что пациент страдает ЦП смешанной этиологии (АБП + НАЖБП) класса В по Чайлду – Пью (8 баллов); гипертонической болезнью второй степени, ожирением первой степени. По данным УЗИ ОБП, выявлены гепатоспленомегалия, асцит. В биохимическом анализе крови зарегистрированы минимальный цитолиз, холестаза, гипоальбуминемия, дефицит эргокальциферола. По данным опросников и выполненных тестов, отмечено снижение мышечной функции и мышечной силы. При остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей установлена остеопения. По результатам БИАСТ, выявлено увеличение жировой массы, активная и скелетная мышечная массы – в пределах нормы.

Обсуждение

Истощение мышечной и костной ткани тесно взаимосвязано с патологией печени. При целенаправленном выявлении саркопении зарегистрирована у половины пациентов с ЖБП. Развитие саркопении при ЖБП имеет мультифакториальный характер, в том числе связано с системным хроническим воспалением, отражением которого становятся повышенные концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в жировой ткани.

В данном клиническом наблюдении рассматривается вторичная саркопения, ассоциированная с заболеваниями. По данным антропометрии, у пациентов с ожирением выявлен абдоминальный тип ожирения, сопровождающийся наличием НАЖБП, что может говорить о наличии кардиометаболических факторов риска. При анализе фенотипических вариантов саркопении обращает на себя внимание наличие остеопении у пациентов с ЦП, что подтверждается многими исследованиями: остеопения является репрезентативным осложнением заболевания печени [22, 23]. В. Crawford и соавт. [23] продемонстрировали, что частота остеопорозных переломов у пациентов с ХЗП примерно в два раза выше, чем у соответствующих по возрасту в группе контроля.

С учетом значительной роли этих нарушений опорно-двигательного аппарата как прогностических предикторов и их значимого участия в патогенезе заболеваний печени расширенные знания о молекулярном механизме этих нарушений могут способствовать улучшению не только диагностики и лечения самого расстройства опорно-двигательного аппарата, но



и прогноза заболевания печени с помощью использования существующих потенциальных терапевтических средств для остеосаркопении, дальнейшему поиску и применению патогенетических методов лечения.

В отношении методов исследования саркопении и остеопении наименее чувствительным оказался БИАСТ, так как при выраженном снижении мышечной силы и функции, по данным динамометрии и опросников, сохранялась нормальная скелетно-мышечная и активная клеточная масса.

По мнению экспертов, более существенным клиническим маркером саркопении служит двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Так, в исследовании С. Beaudart и соавт. саркопения выявлялась в 8,4–27,6% случаев, однако при использовании БИАСТ ее распространенность составляла 12,8%, а по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – 21% [24].

Следует отметить, что во всех наблюдениях выявлен дефицит эргокальциферола. Полученные данные и результаты многих исследований [21, 26, 27] позволяют сделать вывод о необходимости определения витамина D и его приема у пациентов с ХЗП для профилактики остеосаркопении.

Основной стратегией профилактики и лечения саркопении является модификация образа жизни в виде включения физических упражнений в повседневную активность и коррек-

ция питания. Силовые тренировки улучшают физическую силу и мышечную массу благодаря увеличению размера мышечных волокон типа II и набору массы скелетных мышц. Аэробные упражнения восстанавливают миофибры и улучшают кардиореспираторную физическую форму. Помимо вмешательства в образ жизни, надлежащая питательная поддержка (белок, незаменимая аминокислота, β -гидрокси- β -метилбутират, витамин D, креатинин и т.д.) имеет решающее значение при саркопении, а польза от физических упражнений усиливается благодаря нутритивной поддержке [25]. Установлено, что добавка эргокальциферола увеличивают мышечную силу, но не влияют на мышечную массу [26], сочетание белка и витамина D может улучшить такие функции, как подъем по лестнице, в дополнение к наращиванию мышечной массы [27].

Заключение

Таким образом, пациенты с саркопенией могут иметь широкий спектр клинических проявлений, обусловленных многофакторным патогенезом формирования саркопении. Необходимо учитывать фенотипические особенности саркопении у больных ЖБП. Это позволит специалистам первичного звена и стационара улучшить качество медицинской помощи по своевременному выявлению, лечению и профилактике данного состояния. ●

Литература

1. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12 (4): 249–256.
2. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J. Nutr.* 1997; 127 (5): 990–991.
3. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (4): 601.
4. Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7 (5): 512–514.
5. Shu X., Lin T., Wang H., et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13 (1): 145–158.
6. Tantai X., Liu Y., Yeo Y.H., et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2022; 76 (3): 588–599.
7. Feng L., Gao Q., Hu K., et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with diabetes: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107 (5): 1470–1483.
8. Shafiee G., Keshkar A., Soltani A., et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017; 16 (16): 21.
9. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55 (7): 434–438.
10. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023; 78 (6): 1966–1986.
11. Антюх К.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски. Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски. 2023; 7 (2): 1991–1999.
12. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023; 77 (4): 1335–1347.



13. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (9): 3356.
14. DeFronzo R.A., Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32 (Suppl 2): 157–163.
15. Yang Y.J., Kim D.J. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (5): 2604.
16. Mancinelli R., Checcaglini F., Coscia F., et al. Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 8520.
17. Bilski J., Pierzchalski P., Szczepanik M., et al. Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines. Cells. 2022; 11 (1): 160.
18. Eilers W., Chambers D., Cleasby M., Foster K. Local myostatin inhibition improves skeletal muscle glucose uptake in insulin-resistant high-fat diet-fed mice. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2020; 319: E163–E174.
19. Сас Е.И., Барнакова В.А. Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени. Медицинский алфавит. 2020; (17): 31–34.
20. Гриценко О.В., Груздева О.В., Чумакова Г.А., Барбараш О.Л. Лабораторные маркеры остеосаркопического ожирения. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (12): 5563.
21. Remelli F., Vitali A., Zurlo A., Volpato S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. Nutrients. 2019; 11 (12): 2861.
22. Sharma P., Parikh N.D., Yu. J., et al. Bone mineral density predicts posttransplant survival among hepatocellular carcinoma liver transplant recipients. Liver Transpl. 2016; 22: 1092–1098.
23. Crawford B.A., Labio E.D., Strasser S.I., McCaughan G.W. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 3 (12): 689–699.
24. Beaudart C., Reginster J.Y., Slomian J., et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. Exp. Gerontol. 2015; 61: 31–37.
25. Kim J.A., Choi K.M. Sarcopenia and fatty liver disease. Hepatol. Int. 2019; 13 (6): 674–687.
26. Gryson C., Ratel S., Rance M., et al. Four-month course of soluble milk proteins interacts with exercise to improve muscle strength and delay fatigue in elderly participants. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014; 15 (12): 958.e1–9.
27. Cho M.R., Lee S., Song S.K. A Review of sarcopenia pathophysiology, diagnosis, treatment and future direction. J. Korean Med. Sci. 2022; 37 (18): e146.

Phenotypic Features of Sarcopenia in Fatty Liver Disease

I.G. Adamova¹, B.M. Taraki¹, G.M. Ibragimova¹, I.G. Fedorov, PhD^{1,2}, O.O. Manuylova, PhD², I.G. Pshennikova², L.Yu. Ilchenko, PhD, Prof.^{1,2}, I.G. Nikitin, PhD, Prof.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Imara G. Adamova, miss.imara@mail.ru

Objective – to show phenotypic variants of sarcopenia in patients with fatty liver disease.

Material and methods. Currently, the issue of sarcopenia and mechanisms of its development is becoming more and more relevant, taking into account the current trends of increasing life expectancy, as well as the prevalence of obesity. Sarcopenia can also occur at an earlier age due to various reasons, including improper nutrition, insufficient physical activity and chronic diseases, among others. Four phenotypes of sarcopenia have been identified and characterized based on a screening study of patients with fatty liver disease. The most common phenotype of sarcopenia is sarcopenic obesity and the least common is isolated sarcopenia.

Conclusion. Despite the fact that sarcopenia attracts much attention of researchers, there is insufficient information on markers of this condition, diagnostic methods, phenotypes of sarcopenia with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease (ALD), metabolically associated alcoholic liver disease (MetALD), and prevention of its development in working-age patients with chronic liver disease.

However, the impact of sarcopenia on prognosis, on survival and on the incidence of clinical complications in patients with chronic liver disease is quite clear. This emphasizes the need to study sarcopenia, search for its predictors and ways of effective treatment.

Keywords: fatty liver disease, sarcopenic obesity, sarcopenia phenotypes



ТРИДЦАТЫЙ ЮБИЛЕЙНЫЙ РОССИЙСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

(ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
НЕДЕЛЯ)

МОСКВА, 1 – 3 ОКТЯБРЯ 2024 ГОДА



Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация приглашает Вас принять участие в работе Тридцатого Юбилейного Российского Гастроэнтерологического Конгресса.

Тридцатый Юбилейный Российский Гастроэнтерологический Конгресс (Гастронеделя) пройдет **с 1 по 3 октября 2024 года** в Центре Международной Торговли (ЦМТ) в Москве по адресу: Краснопресненская набережная, 12.

Научные симпозиумы будут проходить в четырех залах. В период проведения Конгресса будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, а также специализированных медицинских изданий.

Программа Конгресса включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Конгресса запланировано проведение научных симпозиумов. Будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Мы приглашаем Вас принять участие в работе Российского гастроэнтерологического конгресса, мы ждем Ваших тезисов и заявок на устные и стендовые доклады на конференцию.



Актуальную информацию о Тридцатом Юбилейном Российском гастроэнтерологическом конгрессе, включая информацию по оформлению и представлению тезисов на Гастроконгресс, можно найти на сайте РГА

WWW.GASTRO.RU

Телефон для справок:
+7 (926) 213-25-52

Электронная почта:
WEEK@GASTRO.RU



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, Москва

Динамика течения цирроза печени у пациента с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической

Б.М. Тараки¹, И.Г. Адамова¹, М.С. Курбанова¹, Х. Азизулла³,
И.Г. Федоров, к.м.н.^{1,2}, Л.Ю. Ильченко, д.м.н., проф.^{1,2},
И.Г. Никитин, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Брешна Мирза Тараки, breshna98@mail.ru

Для цитирования: Тараки Б.М., Адамова И.Г., Курбанова М.С. и др. Динамика течения цирроза печени у пациента с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-94-99

Основной причиной госпитализации пациентов с циррозом печени (ЦП) является острая декомпенсация (ОД), характеризующаяся асцитом, нарастанием явлений печеночной энцефалопатии (ПЭ), желудочно-кишечным кровотечением и инфекцией. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической (в англоязычной литературе *acute-on-chronic liver failure – ACLF*) – состояние, при котором у пациентов с ЦП возникает отказ от одной до шести систем органов с чрезвычайно высокой 28-дневной летальностью. Для определения прогноза, выбора интенсивности и объема терапии рекомендуется оценка органной дисфункции по шкале CLIF-C OF (*Chronic Liver Failure – Consortium Organ Failure Score*) в кратчайшие сроки. Цель исследования – описание клинического случая ACLF и ее динамики у пациента с декомпенсированным ЦП (представлены два эпизода декомпенсации ЦП). В период первой декомпенсации ЦП триггерами явились инфекция и алкоголь, а состояние расценено как ACLF 2 (установлена печеночная и почечная недостаточность), CLIF-C OF – 10, риск смерти в течение одного месяца – 20%. Комплексная терапия привела к регрессу органной дисфункции. Повторная госпитализация была обусловлена нарастанием явлений ПЭ с эпизодом дезориентации вследствие неадекватного приема диуретиков. Уровень аммиака в капиллярной крови – 177 мкмоль/л. Состояние пациента было расценено как ОД ЦП (CLIF-C OF – 7). Оценка риска летальности по шкале CLIF-C AD (*Chronic Liver Failure – Consortium Acute Decompensation*) составила 43, что позволило отнести пациента к группе низкого риска. Анализ динамики течения декомпенсированного ЦП подтверждает необходимость выявления провоцирующих факторов развития ОД или ACLF, оценки органной дисфункции с целью определения прогноза, маршрутизации и рационального выбора терапии. Исследование аммиака имеет важное клиническое значение для характеристики тяжести ПЭ и может служить предиктором прогноза высокого риска летального исхода.

Ключевые слова: цирроз печени, острая печеночная недостаточность на фоне хронической, острая декомпенсация цирроза печени, гипераммониемия



Таблица 1. Оценка органной недостаточности по шкале CLIF-C OF (по [6])

Орган или система	Количество баллов		
	1	2	3
Печень, билирубин, мкмоль/л	< 103	103–204	≥ 205
Почки, креатинин, мкмоль/л	От 133 до 177	177–308	≥ 309 или ЗПТ (диализ)
Головной мозг – степень ПЭ по шкале West – Haven	0	I–II	III–IV
Коагуляция, МНО	< 2	2,0–2,4	≥ 2,5
Гемодинамика, ср. АД, мм рт. ст.	≥ 70	< 70	Необходимость применения вазопрессоров
Легкие	SpO ₂ /FiO ₂	> 357	215–357
	PaO ₂ /FiO ₂	> 300	201–300
			≤ 214
			≤ 200

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия; ПЭ – печеночная энцефалопатия; МНО – международное нормализованное отношение; SpO₂ – сатурация; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; PaO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови; ср. АД – среднее артериальное давление.

Введение

Цирроз печени (ЦП) – это прогрессирующее хроническое заболевание, характеризующееся развитием диффузного фиброза ее паренхимы, серьезным нарушением внутрипеченочного венозного кровотока, портальной гипертензией (ПГ) и печеночной недостаточностью. Течение ЦП характеризуется двумя периодами. Компенсированный цирроз определяется этапом между его началом и первым осложнением. У большинства пациентов в течение этого относительно длительного периода симптомы отсутствуют или минимальные, но с повышением давления в портальной вене и развитием печеночно-клеточной недостаточности постепенно прогрессируют. Декомпенсированный цирроз определяется периодом после появления асцита, инфекции, кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, нарастанием явлений печеночной энцефалопатии (ПЭ), которые являются причинами госпитализации [1].

В последние годы все большее внимание уделяется развитию острой печеночной недостаточности (ОПН) на фоне хронической – состоянию, при котором у пациентов с ЦП возникает отказ от одной до шести систем органов с чрезвычайно высокой 28-дневной летальностью. Данный термин введен еще в начале 2000-х гг. R. Jalan и R. Williams и обозначается в англоязычной литературе как acute-on-chronic liver failure (ACLF) [2].

По данным большого проспективного обсервационного исследования CANONIC Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), 23% пациентов, госпитализированных в стационары с ЦП, уже имеют ОПН на фоне хронической, а у 11% синдром развивается в период госпитализации [3]. Триггерами данного состояния зачастую выступают бактериальные инфекции, активный прием алкоголя в течение предшествующих трех месяцев, вирусы гепатитов, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), парацетол без контроля и возмещения альбумина, гепатотоксические препараты, оперативные вмешательства и др. Однако у 43,6% пациентов провоцирующий фактор не удается выявить [4]. Установлено, что больные с двумя и более идентифицированными

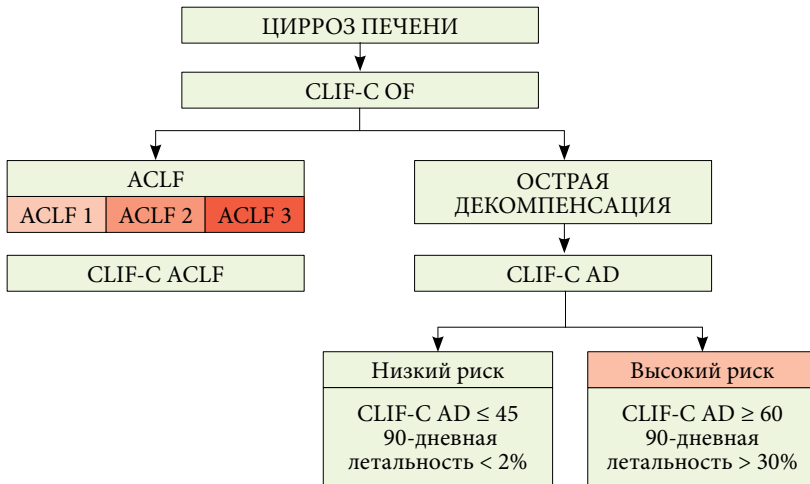
триггерами имеют более высокий риск 90-дневной летальности, чем пациенты с единственным или невыясненным провоцирующим фактором [5]. Органную недостаточность предлагают определять по упрощенной шкале CLIF-C OF (Chronic Liver Failure – Consortium Organ Failure score), основанной на оценке дисфункции шести систем органов (печеночной, почечной, церебральной, коагуляции, сосудистой, дыхательной). Исходя из значений данной шкалы, выделяют две группы пациентов с ЦП: с наличием ОПН на фоне хронической и с острой декомпенсацией (ОД) (табл. 1) [6].

Дальнейшая оценка прогноза осуществляется по шкалам CLIF-C ACLF (Chronic Liver Failure – Consortium Acute-on-chronic Liver Failure score) для пациентов с ОПН на фоне хронической и CLIF-C AD (Chronic Liver Failure – Consortium Acute Decompensation) – у больных с ОД соответственно. Пациенты с ОД со значениями CLIF-C AD менее 45 баллов составляют группу низкого риска (90-дневная летальность – 1,8%); для них возможен вариант наблюдения и лечения в амбулаторных условиях. В то же время больные с показателями CLIF-C AD более 60 составляют группу высокого риска (90-дневная летальность – 31,3%) и им рекомендуются госпитализация и активные диагностические и лечебные мероприятия (рисунок) [7].

В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая ОПН на фоне хронической и ее динамики у пациента с декомпенсированным ЦП.

Клиническое наблюдение

Пациент Б. 43 лет, экономист, в феврале 2024 г. был экстренно госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение многопрофильного стационара в связи с нарастающей желтухой, увеличением живота в объеме, умеренно выраженной общей слабостью. В анамнезе систематическое употребление крепких алкогольных напитков (виски, коньяк) в гепатотоксичных дозах в течение 12 лет. Последняя алкоголизация – за месяц до поступления в стационар. Диагноз ЦП алкогольной этиологии установлен в 2020 г., когда впервые отметил увеличение живота в объеме.



Алгоритм для использования прогностических шкал EASL-CLIF Consortium у пациентов с ОПН на фоне хронической и без нее (по [7])

При осмотре состояние тяжелой степени. Температура тела – 36,7 °С. Тип телосложения – астенический. Рост – 180 см, масса тела – 75 кг. Индекс массы тела – 23 кг/м². Пациент заторможен, на заданные вопросы отвечает с задержкой, тест связи чисел (ТСЧ) выполнен за 135 с (норма < 40 с). Тяжесть течения ПЭ по шкале West Haven – I–II степень. Кожные покровы желтушной окраски, умеренной влажности, «малые печеночные знаки» – телеангиоэктазии на коже в области плеч и грудной клетки, гинекомастия, пальмарная эритема; атрофия мышц верхнего плечевого пояса, отмечаются симметричные отеки голени и стоп. Лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание в легких везикулярное, число дыхательных движений – 17 в минуту, SpO₂ – 97%. Ритм сердца правильный с частотой сердечных сокращений 82 уд/мин, тоны сердца ясные, артериальное давление 100 и 70 мм рт. ст. на обеих руках. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот округлой формы, увеличен вследствие асцита, не напряжен, при пальпации чувствителен в правом подреберье. Печень и селезенка пальпации не доступны из-за асцита. Окружность живота – 110 см. Стул регулярный, оформленный, коричневый без патологических примесей. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез снижен (750 мл/сут).

В связи с тяжестью состояния пациент помещен в палату интенсивной терапии на базе гастроэнтерологического отделения, где осуществлялся почасовой мониторинг витальных функций.

В первые два часа пребывания в стационаре проведены клинико-лабораторные исследования. Основные показания клинико-лабораторных данных представлены в табл. 2.

По данным клинического анализа крови, выявлены анемия смешанной этиологии: фолиеводефицит-

ная, В₁₂-дефицитная тяжелой степени, тромбоцитопения средней степени тяжести и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево с повышением маркеров воспаления.

В биохимическом анализе крови отмечались гипербилирубинемия преимущественно вследствие неконъюгированной фракции, ретикулоцитоз, коэффициент де Ритиса 2,2, что не исключало синдром Зиве при отсутствии данных за ЖКК и отрицательную прямую пробу Кумбса. Выявлены незначительная гипертрансаминаземия и синдром холестаза, азотемия и водно-электролитные нарушения в виде гиперкалиемии, снижение белково-синтетической функции печени в виде гипоальбуминемии, гипокоагуляция (табл. 2).

Для уточнения степени выраженности ПЭ проведено определение аммиака в капиллярной крови – 186 мкмоль/л (норма < 60 мкмоль/л).

Оценка органной недостаточности проводилась по шкале CLIF-C OF и составила 10; установлена печеночная и почечная недостаточность – ACFL 2 (табл. 3). Оценка летальности произведена по шкале CLIF-C ACFL и составила 46, что свидетельствует о 20%-м риске смерти в течение одного месяца [8]. В связи с нарастанием явлений ПЭ для исключения спонтанного бактериального перитонита (СБП) проведен диагностический парацентез. При цитологическом исследовании пунктата асцитической жидкости выявлен ее культуroneгативный нейтрофильный характер (полиморфноядерных лейкоцитов – до 1250 кл/мкл; отсутствует рост микроорганизмов).

При компьютерной томографии органов грудной клетки данных за очаговые и инфильтративные изменения в легких не получено.

С целью выявления ПГ проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, по данным которых выявлены варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) первой степени, свободная жидкость в брюшной полости, увеличение диаметра воротной вены до 15 мм, селезеночной вены – 10 мм, спленомегалия. Состояние расценено как ОПН на фоне хронической (ACLF 2) у пациента с алкогольным гепатитом тяжелого течения, холестатический вариант (DF – 43) на фоне ЦП класса С по Чайлду – Пью (12 баллов), MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – 30 баллов. Осложнения: ПГ: ВРВП первой степени, спленомегалия, асцит второй степени, печеночно-клеточная недостаточность: ПЭ типа С, персистирующая, второй степени; желтуха; гипоальбуминемия; гипокоагуляция. Спонтанный бактериальный перитонит. Гепаторенальный синдром. Водно-электролитные нарушения. Анемия смешанной этиологии (фолиеводефицитная + В₁₂-дефицитная) легкой степени тяжести.

Пациенту была проведена комплексная терапия. В связи с выраженностью мезенхимально-воспалительного синдрома обсуждался вопрос о назначении глюкокортикостероидной (ГКС) терапии.



Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели

Показатель	29.01.24–16.02.24 (первая госпитализация)			04.03.24–07.03.24 (вторая госпитализация)
	при поступлении	седьмые сутки	при выписке	при поступлении
Гемоглобин, 120–153 г/л	69	89	109	136
Эритроциты, $4,28-5,78 \times 10^{12}/л$	1,82	2,51	2,92	4,18
Тромбоциты, $150-340 \times 10^9/л$	80	71	85	123
Лейкоциты, $4-10 \times 10^9/л$	13	14,7	14,0	4,1
Ретикулоциты, 2–10%	15	13	12	15
Прямая реакция Кумбса	Отрицательно	–	–	Отрицательно
Билирубин общий, 1,7–20,5 мкмоль/л	482	210	133	54
Билирубин конъюгированный, 0,9–5,0 мкмоль/л	201	162	106	39
АСТ, 5–34 ЕД/л	107	48	39	31
АЛТ, 0–32 ЕД/л	55	57	40	42
ГГТП, 0–73 ЕД/л	266	112	81	55
Щелочная фосфатаза, 64–306 ЕД/л	562	316	264	229
Креатинин, 71–115 мкмоль/л	182	195	132	110
Мочевина, 2,5–8,3 ммоль/л	11	17,1	12,1	10
Калий, 3,4–5,3 ммоль/л	5,6	3,9	3,7	5,2
Натрий, 131–157 ммоль/л	143	148	139	144
Альбумин, 35–55 г/л	27	26	33	34
Глюкоза, 3,8–6,1 ммоль/л	6,1	5,9	5,15	4,9
СРБ, 0,1–7 мг/л	82	65	15	11
Фолиевая кислота, 1,72–17,24 нг/мл	0,1	–	–	–
V_{12} , 187–883 пг/мл	110	–	–	–
МНО, 0,85–1,2	1,4	1,37	1,3	1,6
Протромбин, 70–130 %	56	62	67	70
Аммиак, < 60 мкмоль/л	186	–	97	177

Примечание. АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 3. Оценка органной недостаточности по шкале CLIF-C OF

Орган или система	Количество баллов		
	1	2	3
Печень, билирубин, мкмоль/л	–	–	482
Почки, креатинин, ммоль/л	–	182	–
Головной мозг – степень ПЭ по шкале West – Haven	–	I–II	–
Коагуляция, МНО	1,4	–	–
Гемодинамика, ср. АД, мм рт. ст.	80	–	–
Легкие, SpO_2/FiO_2	461	–	–

Примечание. Ср. АД – среднее артериальное давление.

По данным расчета дискриминантной функции по Maddrey DF – 43, что определило назначение ГКС (преднизолон в дозе 40 мг/сут), гастропротективной терапии (омепразол 40 мг/сут). Также была проведена антибактериальная (метронидазол, ципрофлоксацин), инфузионная, диуретическая терапия (фуросемид, спиронолактон), коррек-

ция анемии (гемотрансфузии, фолиевая кислота, цианокобаламин), гипокоагуляции (трансфузии криопреципитата, свежзамороженной плазмы), гипоальбуминемии (трансфузии 20%-го раствора альбумина).

На седьмые сутки была достигнута стабилизация состояния: адекватный диурез, регресс отечно-



асцитического синдрома, явлений ПЭ, улучшенные клинико-лабораторных показателей (табл. 3). Ввиду того что индекс Lille составил 0,026, прием ГКС (преднизолон 40 мг/сут) продолжен в течение месяца с последующим постепенным снижением дозы.

Пациент был выписан с улучшением на 18-е сутки с рекомендациями лекарственной терапии на амбулаторном этапе: ГКС, гастропротекторы (эзомепразол 40 мг/сут), диуретики (спиронолактон 200 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут через день), гипоаммониемические препараты (орнитин 15 г/сут), препараты нутритивной поддержки, соблюдение низкосолевой диеты и полной абстиненции.

Спустя три недели пациент повторно госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с эпизодом дезориентации, инверсией цикла сна и бодрствования. При сборе анамнеза установлено, что пациент бесконтрольно принимал повышенные дозы диуретиков.

При осмотре состояние средней степени тяжести, отмечено усиление проявлений ПЭ. Лабораторные данные представлены в табл. 2. ТСЧ – 180 с, аммиак капиллярной крови – 177 мкмоль/л (норма < 60 мкмоль/л).

Оценку органной недостаточности проводили по шкале CLIF-C OF – 7, ACLF – 0.

При расчете CLIF-C AD составила 43, что позволяет отнести пациента к группе низкого риска (летальность в течение одного месяца – 1%) и возможности наблюдения и лечения в амбулаторных условиях.

Состояние было расценено как декомпенсация ЦП, характеризующаяся нарастанием ПЭ. На фоне гипоаммониемической терапии, включающей орнитин-аспартат, лактулозу, удалось повторно достичь ее регресса. Через три дня пребывания в стационаре пациент был выписан под амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога. В динамике через месяц повторных эпизодов дезориентации и других проявлений ПЭ не наблюдалось.

Обсуждение

В клинической практике врача-гастроэнтеролога у пациента с декомпенсированным ЦП нередко наблюдается формирование полиорганной недостаточности. В приведенном нами клиническом случае события развивались иным образом. В период первой госпитализации состояние пациента расценено как ОПН на фоне хронической. Тяжесть заболевания была обусловлена полиорганной недостаточностью (печеночной, почечной) на фоне системного воспаления. В ходе обследования выявлены два провоцирующих фактора – алкоголь и инфекция, проявившаяся СБП, что повышало риски краткосрочной летальности. Однако с помощью своевременной многокомпонентной терапии, направленной на борьбу с органной дисфункцией, удалось достигнуть улучшения состояния пациента.

Причиной второй госпитализации явилась декомпенсация ЦП (CLIF-C AD – 43), проявившаяся в виде нарастания явлений ПЭ. Ввиду того что на фоне проводимой терапии удалось получить регресс энцефалопатии, пациент был выписан с рекомендациями продолжить лечение амбулаторно.

Одним из самых частых осложнений и причин декомпенсации у трети пациентов с ЦП является ПЭ. Затраты, связанные с ПЭ, значительны (11,6 млрд долларов США) [9] и перевешивают иные осложнения, приводящие к декомпенсации ЦП и других хронических заболеваний.

Отношение к целесообразности определения аммиака у пациентов с ПЭ у мировых сообществ по изучению печени различается. Так, Российское общество по изучению печени считает оправданным измерение аммиака с целью (в случаях) дифференциальной диагностики неясной энцефалопатии [10]; Азиатско-Тихоокеанская ассоциация связывает степень прогрессирования ПЭ, тяжесть и смертность от ОПН на фоне хронической с уровнем аммиака крови. Содержание аммиака > 170 мкмоль/л у пациентов с ACLF было ассоциировано с низкой выживаемостью (25%) [9].

Однако, несмотря на то, что показатели аммиака при определении его в капиллярной крови могут быть ниже, чем в венозной, Китайская ассоциация по изучению печени (The Chinese Society of Hepatology – CSH) признает этот метод измерения в качестве альтернативного у пациентов с ЦП, а его преимущества, такие как малоинвазивность, быстрота и удобство выполнения, делают его ценным скрининговым инструментом в клинической практике [11]. ПЭ у пациента в период обеих госпитализаций послужила причиной назначения гипоаммониемической терапии, а повышенные уровни аммиака в капиллярной крови выступили потенциальным предиктором повторной госпитализации.

Заключение

Своевременное выявление и устранение провоцирующих факторов острой печеночной недостаточности на фоне хронической снижают риск развития и прогрессирования полиорганной недостаточности.

Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость оценки органной дисфункции у пациентов с ЦП по шкале CLIF-C OF для определения прогноза, маршрутизации, рационального выбора интенсивности и объема терапевтических стратегий на ранних этапах.

Несмотря на то что гипераммониемия является одним из патогенетических звеньев ЦП, определение уровня аммиака как маркера ПЭ в качестве скринингового метода требует дальнейшего исследования. Исследование аммиака имеет важное клиническое значение не только для определения тяжести ПЭ, но и может служить предиктором прогноза и выделения пациентов высокого риска. ●



Литература

1. Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S., et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16041.
2. Jalan R., Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif*. 2002; 20 (3): 252–261.
3. Moreau R., Jalan R., Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure: recent concepts. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2015; 5 (1): 81–85.
4. Moreau R., Jalan R., Gines P., et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144 (7): 1426–1437.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol*. 2023; 79 (2): 461–491.
6. Arroyo V., Moreau R., Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (22): 2137–2145.
7. Jalan R., Pavesi M., Saliba F., et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol*. 2015; 62 (4): 831–840.
8. CLIF-C ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) score and expected mortality rates. URL: <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>.
9. Verma N., Dhiman R.K., Choudhury A., et al. Dynamic assessments of hepatic encephalopathy and ammonia levels predict mortality in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol. Int*. 2021; 15 (4): 970–982.
10. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (1): 85–100.
11. Xu X.Y., Ding H.G., Li W.G., et al. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2019; 25 (36): 5403–5422.

Dynamics of the Liver Cirrhosis in a Patient with Acute-on-chronic Liver Failure

B.M. Taraki¹, I.G. Adamova¹, M.S. Kurbanova¹, H. Azizulla³, I.G. Fedorov, PhD^{1,2}, L.Yu. Ilchenko, PhD, Prof.^{1,2}, I.G. Nikitin, PhD, Prof.¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² V.M. Buyanov Moscow State Clinical Hospital

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs

Contact person: Breshna M. Taraki, breshna98@mail.ru

The main reason for hospitalization of patients with liver cirrhosis (LC) is acute decompensation (AD), characterized by ascites, increasing of hepatic encephalopathy (HE), gastrointestinal bleeding, and infection. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a condition in which patients with LC develop failure of 1 to 6 organ systems with extremely high 28-day mortality. To determine the prognosis, select the intensity and volume of therapy, it is recommended to assess organ dysfunction using the CLIF-C OF (Chronic Liver Failure-Consortium Organ Failure score) scale as soon as possible. The aim of the article is to describe a clinical case of ACLF and its dynamics in a patient with decompensated LC (our observation presents two episodes of LC decompensation). During the first decompensation of LC, the triggers were infection and alcohol, and the condition was regarded as ACLF 2 (hepatic and renal failure were established), CLIF-C OF – 10, the risk of death within 1 month – 20%. Complex therapy led to regression of organ dysfunction. Repeated hospitalization was caused by increasing HE with an episode of disorientation due to inadequate intake of diuretics. The ammonia level in capillary blood is 177 µmol/L. The patient's condition was regarded as AD of LC (CLIF-C OF – 7). The assessment of the risk of death according to the CLIF-C AD (Chronic Liver Failure – Consortium Acute decompensation) scale was 43, which allowed the patient to be assigned to the low-risk group. The analysis of the dynamics of decompensated LC confirms the need to identify provoking factors for the development of AD or ACLF, assess organ dysfunction to determine the prognosis, routing, and rational choice of therapy. Ammonia testing is of great clinical importance for characterizing the severity of HE and can serve as a predictor of a high risk of death.

Keywords: liver cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, acute decompensation of liver cirrhosis, hyperammonemia



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Фенотипическая вариабельность синдрома Швахмана – Даймонда: клиническое наблюдение

Н.А. Неясова¹, Л.В. Винокурова, д.м.н.¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹,
Ю.В. Эмбутниекс, д.м.н.¹, И.В. Савина¹, К.А. Лесько, к.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Наталия Александровна Неясова, n.neyasova@mknc.ru

Для цитирования: Неясова Н.А., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. и др. Фенотипическая вариабельность синдрома Швахмана – Даймонда: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (18): 100–106.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-18-100-106

Синдром Швахмана – Даймонда – редкое генетическое заболевание, проявляющееся преимущественно внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и нейтропенией, а также изменениями костного скелета. Для заболевания характерна фенотипическая вариабельность. В представленных наблюдениях рассматриваются схожие и различные проявления синдрома Швахмана – Даймонда.

Ключевые слова: синдром Швахмана – Даймонда, нейтропения, липоматоз поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность

Введение

Синдром Швахмана – Даймонда (СШД) представляет собой редкое мультисистемное генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся изменениями костного скелета, дисфункцией костного мозга, липоматозом поджелудочной железы (ПЖ) и, как следствие, ее внешнесекреторной недостаточностью [1, 2].

Как правило, синдром клинически проявляется с самого рождения или в раннем детстве [3]. Проведенные исследования показали, что причиной заболевания служит мутация гена *Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS)*, расположенного на длинном плече хромосомы 7, в цитогенетической позиции *7q11* [4]. Ген *SBDS* кодирует белок, который участвует в созревании рибосом, стабилизации микротрубочек и полимеризации актина, а также играет роль в пролиферации клеток, митозе и стромальном микроокружении костного мозга [5, 6].

В 1961 г. французскими врачами К. Незелофом и М. Уотчи впервые была описана врожденная липоматозная гипоплазия ПЖ у двоих детей [1, 4]. В 1964 г. М. Бодиан и соавт. (1964) опубликовали статью «Врожденная гипоплазия экзокринной части поджелудочной железы» [7]. В том же году Г. Швахман

и соавт. описали синдром недостаточности ПЖ и дисфункции костного мозга у троих детей из одной семьи, наблюдавшихся в клинике муковисцидоза в Бостоне [8, 9]. Этот синдром позже был назван синдромом Швахмана – Даймонда.

В 2001 г. канадскими исследователями при полномном сканировании семей с синдромом Швахмана – Даймонда был идентифицирован ген *SBDS*, расположенный в хромосоме 7 и показавший связь с заболеванием [7]. Ген *SBDS* кодирует белок, который участвует в созревании рибосом, стабилизации микротрубочек и полимеризации актина, а также играет роль в пролиферации клеток, митозе и стромальном микроокружении костного мозга [5, 6]. У большинства (90%) пациентов с клинической картиной СШД наблюдаются мутации в гене *SBDS* [10]. У 10–20% пациентов с клиническим диагнозом СШД известные мутации могут быть не выявлены, однако было обнаружено, что мутации генов *DNAJ21* и *EFL1* вызывают СШД-подобный синдром. Эти два гена кодируют белки, участвующие в пути биогенеза рибосом [9–11]. Белок *SBDS* в небольшом количестве содержится практически во всех органах и тканях человеческого организма (печень, легкие, почки, головной мозг, ткани глаза), а в наибольшем количестве обнаружи-



ваются в клетках ПЖ, костного мозга, костной ткани. Этим обусловлена мультисистемность поражения [4, 12]. Наиболее характерными признаками синдрома являются нарушенная экзокринная функция ПЖ и гематологические аномалии. Экзокринная недостаточность ПЖ обычно проявляется в младенчестве, однако с возрастом может наблюдаться некоторое улучшение. Гематологические аномалии рассматриваются как генетический синдром недостаточности костного мозга. Это проявляется постоянной или периодической нейтропенией и повышенной восприимчивостью к инфекциям [7].

Высокое содержание белка *SBDS* в ПЖ обуславливает одно из основных проявлений заболевания – экзокринную недостаточность ПЖ вследствие жировой инфильтрации [5]. Тем не менее клетки островков Лангерганса и структура протоков остаются сохраненными [13, 14]. Вследствие экзокринной недостаточности ПЖ развиваются синдром мальабсорбции и дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E, K), что ведет к снижению нутритивного статуса и задержке физического развития [12]. При классическом варианте СШД эти симптомы появляются с первого года жизни [17].

Другим классическим и самым частым проявлением СШД являются гематологические нарушения, связанные с дисфункцией костного мозга и проявляющиеся прежде всего нейтропенией, которая встречается практически у 100% пациентов и диагностируется еще в неонатальном периоде [4, 13]. Нейтропения может быть как персистирующей, так и рецидивирующей, когда содержание нейтрофилов колеблется от крайне низкого до нормального уровня [12, 13, 15]. Поэтому пациенты с СШД чаще остальных подвержены различным рецидивирующим бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, включая средний отит, синусит, бронхопневмонию, остеомиелит, сепсис и кожные инфекции. Обширный сепсис является хорошо известным фатальным осложнением этого заболевания, особенно в раннем возрасте [15]. Другие гематологические проявления включают апластическую анемию, тромбоцитопению и повышение уровня фетального гемоглобина. Отмечается высокий риск развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза [4].

Поражения скелета встречаются у 45% пациентов с СШД и связаны со снижением минеральной плотности костной ткани. Наиболее часто наблюдаются остеопения, остеопороз, метафизарная дисплазия, дистрофия и аномалии развития грудной клетки и позвоночника, вальгусная или варусная деформация стоп, низкорослость [6].

По клиническим данным, у 50–75% пациентов встречается патология печени, проявляющаяся в гепатомегалии и повышении уровня печеночных аминотрансфераз в биохимическом анализе крови. Чаще всего выявляется у детей и, как правило, проходит с возрастом [4, 15].

Проявления пищевой аллергии встречаются у 30–35% больных, что серьезно затрудняет коррекцию нутритивного статуса пациента [4, 12].

Описаны тяжелые кардиологические нарушения при СШД, проявляющиеся гипотонией, некрозом или фиброзом миокарда, развитием сердечной недостаточности. Тяжелые формы кардиологических проявлений приводят к летальному исходу в младенчестве [5, 16].

Пациенты с СШД могут испытывать значительную задержку в физическом, психомоторном и интеллектуальном развитии [14].

Диагноз СШД ставится на основании клинических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования, позволяющих выявить внешнесекреторную недостаточность ПЖ, гематологические нарушения, костные аномалии и другие нарушения, характерные для этого синдрома [13]. Заболевание обычно диагностируется в течение первых лет жизни, однако известны случаи, когда диагноз может быть установлен в подростковом возрасте или даже у взрослых [13].

На сегодняшний день генетическое исследование ДНК с определением мутаций в гене *SBDS* является признанным золотым стандартом для подтверждения диагноза СШД [1].

По предварительным данным, распространенность заболевания составляет 1:50 000 – 1:76 000 населения. Распространенность СШД в Российской Федерации на данное время неизвестна в связи с его фенотипической вариабельностью и редкостью [4, 12]. Радикального лечения таких пациентов на данный момент не существует, однако важно проводить соответствующую симптоматическую медикаментозную терапию для улучшения и облегчения их состояния [1].

Основным методом профилактики и лечения гематологических нарушений в настоящее время является применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF/Г-КСФ), что способствует улучшению качества жизни и прогноза заболевания. В редких случаях пациентам с СШД проводят трансплантацию костного мозга [17].

Коррекция экзокринной недостаточности является важным этапом в лечении данного заболевания. Она осуществляется с использованием ферментных препаратов, которые подбираются в зависимости от степени тяжести заболевания; лечение проводится пожизненно. Для восстановления трофологического статуса применяются нутритивная поддержка, витаминотерапия [12].

Вариации клинического течения заболевания весьма многообразны, а его признаки часто появляются асинхронно, что значительно затрудняет процесс диагностики [17] и, соответственно, своевременное назначение лечения.

Далее приведены два клинических наблюдения пациентов с СШД с наличием как сходств, так и различий проявлений.

Клиническое наблюдение 1

Пациент С., 28 лет, проходил стационарное лечение в отделении патологии поджелудочной железы Центрального научно-исследовательского инсти-



туда гастроэнтерологии (ЦНИИГ) (в настоящее время – Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова) в 2012 г. Был госпитализирован с жалобами на метеоризм, урчание в животе, возникающие после приема пищи, кашицеобразный стул 1–2 раза в сутки и быструю утомляемость. Также пациента беспокоила боль в коленных, локтевых суставах и в шейном отделе позвоночника. При выходе на улицу, поездках в общественном транспорте пациент отмечал тревогу и страх, снижение настроения и апатию.

Из анамнеза известно, что родился в срок, масса при рождении – 3300 г, рост – 54 см, однако с рождения отмечался жирный стул. В массе тела и росте прибавлял плохо, наблюдались часто рецидивирующие тяжелые бактериальные и вирусные инфекции с необходимостью стационарного лечения, несколько отставал в психомоторном развитии. В возрасте двух лет на основании повышения уровня натрия в кале и ногтях был установлен диагноз «муковисцидоз». В возрасте трех лет пациент был обследован в научно-исследовательском институте педиатрии, диагноз муковисцидоза был отвергнут в связи с отрицательной потовой пробой и отсутствием изменений со стороны органов дыхания. Состояние трактовалось как первичная недостаточность панкреатической липазы. Тогда же при рентгенологическом исследовании кистей был диагностирован остеопороз. В возрасте пяти лет впервые были выявлены нейтропения (16%), тромбоцитопения (менее $180 \times 10^9/\text{л}$) и снижение уровня гемоглобина до 112 г/л. В последующем наблюдалась персистенция хламидийной, цитомегаловирусной, герпетической инфекции, вируса Эпштейна – Барр. Пациенту проводили терапию макролидами, Полиоксидонием, противовирусными препаратами с положительным эффектом. Уровень лейкоцитов составлял $2\text{--}3,1 \times 10^9/\text{л}$. В возрасте 17 лет в Детской городской клинической больнице им. Н.Ф. Филатова был диагностирован СШД. Клинический диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: выявлена мутация в гене *SBDS* с.183–184 TA–CT, с.258+2T–C. Уровень фекальной эластазы на момент диагностики составлял 27 мкг/г, что свидетельствует о тяжелой степени экзокринной недостаточности ПЖ. Была назначена ферментозаместительная терапия: панкреатин до 100 тыс. ед. в сутки. К 19 годам пациент имел рост 156 см, весил 44 кг. В январе 2011 г. (26 лет) отметил ухудшение состояния в виде нарастания слабости, головокружения, снижения артериального давления. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не выявлено. По результатам эхокардиографии были выявлены малые аномалии развития сердца: пролапс трикуспидального клапана первой степени, пролапс митрального клапана с регургитацией первой степени, дополнительная трабекула. Рентгенография шейного отдела позвоночника: межпозвонковый хондроз, нестабильность сегментов. В июне 2011 г. находился на лечении в Клинике неврозов с диагнозом «органиче-

ское тревожное расстройство в связи со смешанным заболеванием». В возрасте 27 лет пациент обследован в Гематологическом научном центре. По данным миелограммы картина соответствует тяжелой гипоплазии костного мозга. Назначена терапия Г-КСФ (филгратим) 150 мкг.

Для уточнения состояния ПЖ и коррекции дозы ферментозаместительной терапии пациент был госпитализирован в ЦНИИГ.

Объективно: рост – 162 см, вес – 49 кг, индекс массы тела (ИМТ) – $18,7 \text{ кг/м}^2$. Телосложение астеническое, узкая грудная клетка. Перкуторный звук ясный легочный. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) – 17/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76/мин. Артериальное давление (АД) – 90/60 мм рт. ст. Живот обычной конфигурации, в акте дыхания участвует всеми отделами. При пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной и околопупочной областях. Печень и селезенка не увеличены. Стул кашицеобразный, 3–4 раза в день.

В клиническом анализе крови выявлена лейкопения – $2,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения – $125 \times 10^9/\text{л}$, эритропения – $3,87 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина – 119 г/л.

В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня альфа-амилазы до 14 Ед/л. Нарушение углеводного обмена не выявлено.

При определении уровня панкреатической эластазы в кале подтверждена тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ: уровень 25 мкг/г при норме более 200 мкг/г.

По данным ультразвукового исследования брюшной полости: билиарный сладж в желчном пузыре, диффузные изменения ПЖ, утолщение стенок главного протока ПЖ. Конкременты почек.

При эзофагогастродуоденоскопии – признаки гастрита, дуоденита.

Компьютерная томография органов брюшной полости: признаки жировой инфильтрации ПЖ (рис. 1), лимфаденопатия брыжейки тонкой кишки (рис. 2). Сколиотическая деформация позвоночного столба (рис. 3) и локальный остеопороз отдельных позвонков (рис. 4).

Денситометрия – признаки остеопении: масса костной ткани поясничного отдела позвоночника (L1–L4) на 11% ниже нормы (Т-критерий – 1,1). Риск перелома позвоночника в 2,3 раза выше. Масса костной ткани бедренной кости на 11% ниже нормы (Т-критерий – 1,1). Риск перелома бедренной кости в 2,6 раза выше. Пациент был выписан с диагнозом: «СШД (мутация в гене *SBDS* с.183–184 TA–CT, с.258+2 T–C). Липоматоз ПЖ. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ тяжелой степени. Вторичная остеопения. Наследственная нейтропения с гипоплазией костного мозга. Малые аномалии развития сердца – пролапс митрального клапана первой степени, пролапс трикуспидального клапана первой степени».

При выписке были даны рекомендации по увеличению объема заместительной полиферментной терапии до 200 тыс. ед. в сутки, увеличению суточного калора-



Рис. 1. Пациент С., 28 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости: поджелудочная железа увеличена, состоит из жировой ткани, участки мягкой плотности, соответствующие ткани железы, не определяются

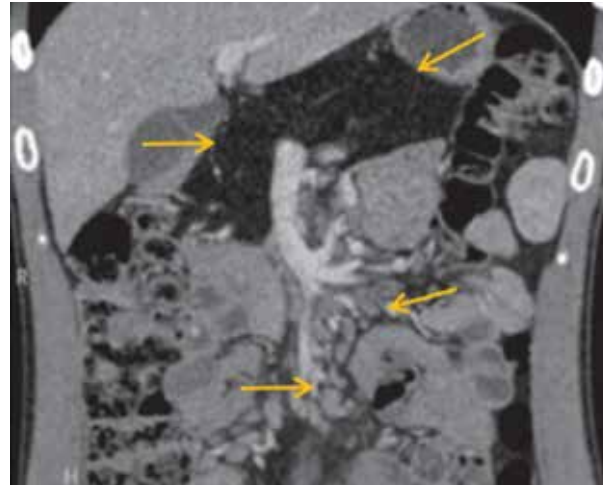


Рис. 2. Пациент С., 28 лет. Множественные увеличенные лимфоузлы в корне брыжейки тонкой кишки



Рис. 3. Пациент С., 28 лет. Компьютерная томография позвоночника: сколиотическая деформация позвоночного столба



Рис. 4. Пациент С., 28 лет. Локальный остеопороз тел поясничных позвонков

жа и включению в питание жирорастворимых витаминов и микро- и макроэлементов, своевременному антибактериальному лечению инфекций, а также по применению рекомбинантного Г-КСФ, согласно рекомендации гематолога, для стимуляции лейкопоэза.

Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 20 лет, проходил обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова в 2023 г. Был госпитализирован с жалобами на умеренную слабость, вздутие в жи-

воте. Из анамнеза известно, что на первом году жизни отмечались частые вирусные заболевания, по поводу которых неоднократно проходил стационарное лечение, была выявлена хроническая лейкоцитропения. Тогда же был выявлен атопический дерматит. В возрасте семи месяцев был обследован аллергологом, выявлена пищевая непереносимость белка коровьего молока, глютена, мяса курицы, яиц. По рекомендации аллерголога пациент находился на элиминационной диете в течение нескольких лет.

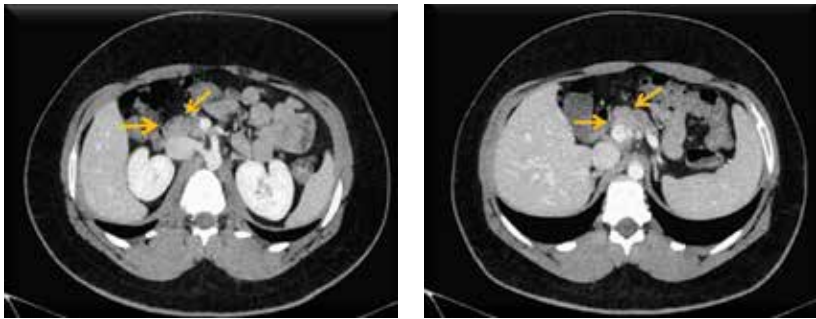


Рис. 5. Пациент М., 20 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости. Аксиальная плоскость, венозная фаза: картина количественной лимфаденопатии в брюшной полости и в малом тазу; признаки жировой дегенерации поджелудочной железы

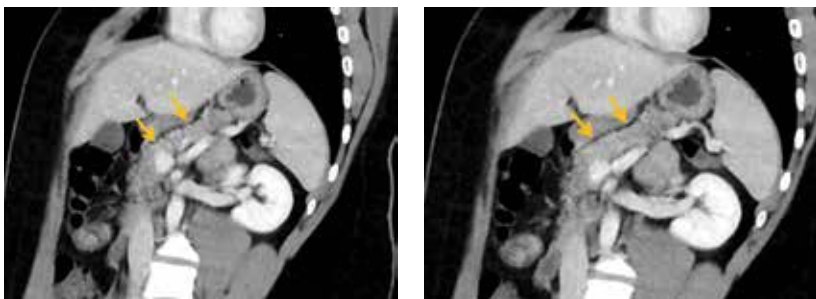


Рис. 6. Пациент М., 20 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости: искривленная сагиттальная плоскость, венозная фаза. Способ реконструкции average, 4 мм

В дальнейшем явления атопического дерматита регрессировали. Кроме того, отмечались жирный стул со слизью, периодически «овечий», и недостаточная прибавка массы тела. При обследовании в возрасте четырех лет в клиническом анализе крови отмечался агранулоцитоз, уровень гемоглобина составлял 128 г/л, лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 3%, лимфоциты – 71%, моноциты – 14%. В биохимическом анализе крови выявлены отклонения уровней щелочной фосфатазы – 620 Ед/л, аланинаминотрансферазы – 108 Ед/л, аспартатаминотрансферазы – 52 Ед/л, лактатдегидрогеназы – 377 Ед/л. В анализе крови на оппортунистические инфекции – повышение IgG к вирусу Эпштейна – Барр. Пациенту был назначен курс Кипферона и Энгистола. В дальнейшем пациент периодически проходил стационарное лечение и обследование в связи с нейтропенией, тромбоцитопенией и персистирующими инфекциями. В 14 лет (2017 г.) в миелограмме впервые было выявлено минимальное сужение нейтрофильного ростка, эритроидный росток раздражен, тромбоцитарный – в пределах нормы. В 16 лет (2019 г.) было проведено цитогенетическое исследование костного мозга, обнаружена делеция хромосомы 20 (20q). Установлен диагноз миелодиспластического синдрома. В миелограмме – сужение нейтрофильного ростка. В клиническом анализе крови сохранялись нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения. В Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммуноло-

гии им. Дмитрия Рогачева пациенту было проведено генетическое исследование. Выявлены две мутации в гене *SBDS* (с.258+2Т>С и с.184А>Т, в компаунд-гетерозиготном состоянии, подтверждены методом прямого секвенирования по Сенгеру), характерные для СШД. Установлен диагноз: «Синдром Швахмана – Даймонда (мутации в гене *SBDS* с.258+2Т>С и с.184А>Т), протекающий с первичным иммунодефицитом, хронической нейтропенией, экзокринной недостаточностью ПЖ. Миелодиспластический синдром (делеция 20q)». В лабораторных исследованиях отмечалась нейтропения – 38%, амилаза сыворотки крови составляла 20 Ед/л, щелочная фосфатаза – 190 Ед/л. Уровень фекальной эластазы – 376 мкг/г. В дальнейшем при цитогенетическом исследовании костного мозга выявлена имевшаяся ранее делеция 20q (20/100 клеток), наличие миелодиспластического синдрома на момент исследования не подтвердилось. К 17 годам пациент имел рост 166 см и вес 83 кг.

Объективно: рост – 168 см, вес – 91 кг, ИМТ – $32,2 \text{ кг/м}^2$. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Телосложение гиперстеническое. Костно-мышечная система развита правильно. Гинекомастия. Перкуторный звук ясный легочный. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 16/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 76/мин. АД – 130/85 мм рт. ст. Живот обычной конфигурации, в акте дыхания участвует всеми отделами, при пальпации мягкий, безболезненный, увеличен за счет жировой клетчатки. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 2–3 раза в сутки, оформленный, без патологических примесей.

В клиническом анализе крови: тромбоцитопения – 179×10^9 /л, лейкопения – $3,73 \times 10^9$ /л и нейтропения: абсолютное количество – $1,06 \times 10^9$ /л, относительное количество – 28,3%.

В биохимическом анализе крови: снижение уровня альфа-амилазы – 20,2 МЕ/л, холестерина – 2,70 ммоль/л, повышение щелочной фосфатазы – 131,4 МЕ/л, остальные показатели в пределах референсных значений. Панкреатическая эластаза в кале – 200 мкг/г, что свидетельствует о сохранной внешнесекреторной функции ПЖ.

По данным ультразвукового исследования брюшной полости: признаки диффузных изменений паренхимы печени и ПЖ.

Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии. Дуоденогастральный рефлюкс.

По данным компьютерной томографии признаки жировой дегенерации ПЖ. Поджелудочная железа обычно расположена, не увеличена, размерами: головка – 29 мм, тело – 19 мм, хвост – 17 мм. Контуры ПЖ четкие и ровные. Плотность паренхимы составляет 28 ед.Н. Структура дольчатая, контрастируется равномерно, имеются жировые прослойки в головке и хвосте. Главный панкреатический проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не изменена (рис. 5, 6).



Сравнительная характеристика показателей пациентов

Показатель	Пациент С., 28 лет	Пациент М., 20 лет
Задержка развития	Да	Да
ИМТ	18,7 кг/м ²	32,2 кг/м ²
Липоматоз ПЖ	Да	Да
Стул	Жирный жидкий с рождения	Два-три раза в сутки оформленный
Панкреатическая эластаза в кале	25 мкг/г	200 мкг/г
Нейтропения	Выявлена в возрасте пяти лет	С рождения
Тромбоцитопения	Выявлена в возрасте пяти лет	С рождения
Костные аномалии	Узкая грудная клетка, низкорослость	Отсутствуют
Денситометрия	Риск перелома позвоночника в 2,3 раза выше. Риск перелома бедренной кости в 2,6 раза выше	Без патологии
Суставная боль	≈ с 8 лет	Нет
Возраст установления диагноза	17 лет (2001)	16 лет (2019)
Персистирующие инфекции (вирусные, бактериальные)	Да	Да
Атопический дерматит	Нет	С трех месяцев
Проявления пищевой аллергии	Нет	С трех месяцев

По данным денситометрии, значения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и в шейке левой бедренной кости находятся в пределах ожидаемых по возрасту значений (рис. 7).

Диагноз: «Синдром Швахмана – Даймонда (мутации в гене *SBD5* с.258+2Т>С и с.184А>Т). Первичный иммунодефицит. Хроническая нейтропения». Сопутствующий диагноз: «Экзогенно-конституциональное ожирение первой степени (ИМТ 32,2 кг/м²). Поливалентная сенсибилизация: пищевая, пыльцевая и бытовая».

С учетом наличия липоматоза ПЖ, подтвержденного результатами компьютерной томографии, при удовлетворительной внешнесекреторной функции ПЖ пациенту рекомендован прием полиферментных препаратов в капсулах с минисубстанциями в минимальной дозе: по 10 000 Ед два раза во время завтрака и ужина и по 25 000 Ед во время обеда. Контроль уровня фекальной эластазы один раз в год с целью своевременного выявления и коррекции возможного нарушения внешнесекреторной функции ПЖ.

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях отмечена разница в фенотипических проявлениях синдрома Швахмана – Даймонда у пациентов с идентичным генотипом (таблица). Основное различие наблюдается в функциональных возможностях ПЖ: если в первом клиническом случае у пациента (С., 28 лет) имеется явная внешнесекреторная недостаточность, то во втором (М., 20 лет) – явных признаков внешнесекреторной недостаточности нет. При этом липоматоз ПЖ как характерное проявление СШД [18] выявлен у обоих пациентов. Нельзя исключить, что именно этот факт явился

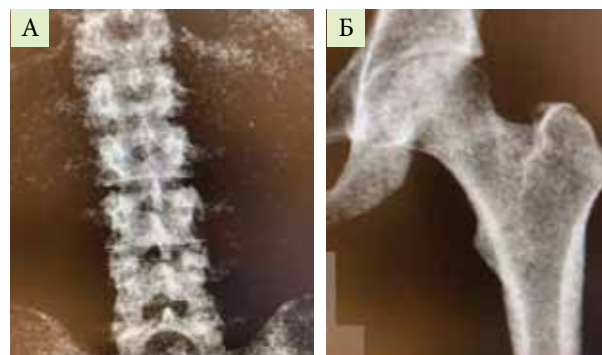


Рис. 7. Пациент М., 20 лет. Денситометрия. Значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) находятся в пределах: А – ожидаемых по возрасту значений в поясничном отделе позвоночника; Б – в пределах ожидаемых по возрасту значений в шейке левой бедренной кости

определяющим и в других проявлениях, таких как остеопороз, скелетные аномалии у первого и их отсутствие у второго пациента. Из анамнеза видно, что синдром мальабсорбции имел место у пациента С. с раннего детства и отсутствовал у пациента М. Этим можно объяснить и большее отставание в физическом развитии первого пациента, и выраженные различия в ИМТ (см. таблицу) на момент обследования. В связи с наличием внешнесекреторной недостаточности ПЖ тяжелой степени пациенту С. дополнительно проводили высокодозовую ферментозаместительную терапию.

У обоих пациентов с момента рождения наблюдались частые вирусные инфекции вследствие нейтропении и нарушений иммунного статуса, что также является патогномичным признаком СШД [6]. Основным методом лечения гематологических на-



рушений у обоих пациентов явилось применение Г-КСФ.

Следует заметить, что обоим пациентам диагноз был установлен в подростковом возрасте, хотя заболевание проявлялось с младенчества. Проблема диагно-

стики и лечения пациентов с клиническим диагнозом СШД обусловлена широкой вариабельностью фенотипа этого заболевания, которая может изменяться не только у разных пациентов, но даже у одного и того же человека с течением времени [10]. ●

Литература

1. Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Рамазанова И.И., Шакурова Н.В. Синдром Швахмана – Даймонда. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (5): 223–226.
2. Carapito R., Konantz M., Paillard C., et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. J. Clin. Invest. 2017; 127 (11): 4090–4103.
3. De Oliveira J.F., Sforça M.L., Blumenschein T.M., et al. Structure, dynamics, and RNA interaction analysis of the human SBDS protein. J. Mol. Biol. 2010; 396 (4): 1053–1069.
4. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана – Даймонда. Педиатрия. 2016; 95 (6): 181–186.
5. Özçay F., Olçay L., Ceylaner S., et al. Case of Shwachman – Diamond syndrome who presented with hypotonia. J. Pediatr. Genet. 2018; 7 (3): 117–121.
6. Myers K.C., Davies S.M., Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2013; 27 (1): 117–128.
7. Goobie S., Popovic M., Morrison J., et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. Am. J. Hum. Genet. 2001; 68 (4): 1048–1054.
8. Shwachman H., Diamond L.K., Oski F.A., et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J. Pediatr. 1964; 65: 645–63.
9. Ипатова М.Г. Синдром Швахмана – Даймонда: современные генетические аспекты заболевания из группы рибосомопатий. Доктор.Ру. 2020; 19 (10): 33–36.
10. Woock G.R., Morrison J.A., Popovic M., et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman – Diamond syndrome. Nat. Genet. 2003; 33 (1): 97–101.
11. Dhanraj S., Matveev A., Li H., et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. Blood. 2017; 129 (11): 1557–1562.
12. Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Щиголева Н.Е., Мухина Ю.Г. Редкие наследственные заболевания поджелудочной железы у детей: синдром Швахмана – Даймонда, синдром Йохансона – Близзарда. Разбор клинических случаев. Доктор.Ру. 2017; 12 (141): 30–35.
13. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J., et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman – Diamond syndrome. Ann. NY Acad. Sci. 2011; 1242: 40–55.
14. Полещук Л.А., Пыков М.И., Османов И.М. Редкие врожденные заболевания поджелудочной железы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 57 (3): 74–80.
15. Dror Y., Freedman M.H. Shwachman-diamond syndrome. Br. J. Haematol. 2002; 118 (3): 701–713.
16. Savilahti E., Rapola J. Frequent myocardial lesions in Shwachman's syndrome. Eight fatal cases among 16 Finnish patients. Acta Paediatr. Scand. 1984; 73 (5): 642–651.
17. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Врожденные синдромы, сопровождающиеся экзокринной панкреатической недостаточностью. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии», Санкт-Петербург, 26 апреля 2018 г. Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины», 2018.
18. Robberecht E., Nachtgale P., Van Rattinhe R., et al. Pancreatic lipomatosis in the Shwachman – Diamond syndrome. Identification by sonography and CT-scan. Pediatr. Radiol. 1985; 15 (5): 348–349.

Phenotypic Variability of Schwachman-Diamond Syndrome: a Clinical Observation

N.A. Neyasova¹, L.V. Vinokurova, PhD¹, E.A. Dubtsova, PhD¹, Yu.V. Embutnieks, PhD¹, I.V. Savina¹, K.A. Lesko, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

Contact person: Natalia A. Neyasova, n.neyasova@mknc.ru

Schwachman – Diamond syndrome is a rare genetic disease manifested mainly by extrinsic pancreatic insufficiency and neutropenia, as well as changes in the bone skeleton. The disease is characterized by phenotypic variability. The presented observations consider similar and different manifestations of the Schwachman – Diamond syndrome.

Keywords: Schwachman – Diamond syndrome, neutropenia, pancreatic lipomatosis, excretory insufficiency

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте zakaz@medcongress.su

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР



РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРоницаемости СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ – ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4, 5

Ребамипид включен в клинические рекомендации в качестве препарата первой линии для лечения хронического гастрита и симптомов диспепсии с максимальным уровнем убедительности рекомендаций (А) и максимальным уровнем достоверности доказательств (1)⁶

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11). 4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19. 5. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирина-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. 6. Клинические рекомендации РГА «гастрит и дуоденит», одобренные Министерством здравоохранения, 2021. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru.

РЕКЛАМА

ЛП-001831

МИКРОЛАКС® — ПЕРВЫЙ ЭТАП ТЕРАПИИ ЗАПОРОВ*¹

Высокий профиль безопасности и эффективности препарата доказан в 24 клинических исследованиях¹



Подходит для всей семьи: взрослые, беременные и дети с рождения⁴

15
минут

Позволяет вывести плотные каловые массы уже через 5-15 минут³



Не вызывает привыкания, может применяться длительно²

* При наличии плотных каловых масс. 1- Эрдес С. И., Мацукатова Б. О., Антишин А. С. Эпизодические и хронические запоры у детей: пошаговый подход к терапии в рамках IV Римских критериев. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 1: 71-76. ²Запоры у детей. / Под редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И.Хавкина, Р.А.Файзуллиной. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016, 312 с. ³Время действия препарата составляет 5-15 минут согласно инструкции по применению. ⁴Согласно инструкции по применению.