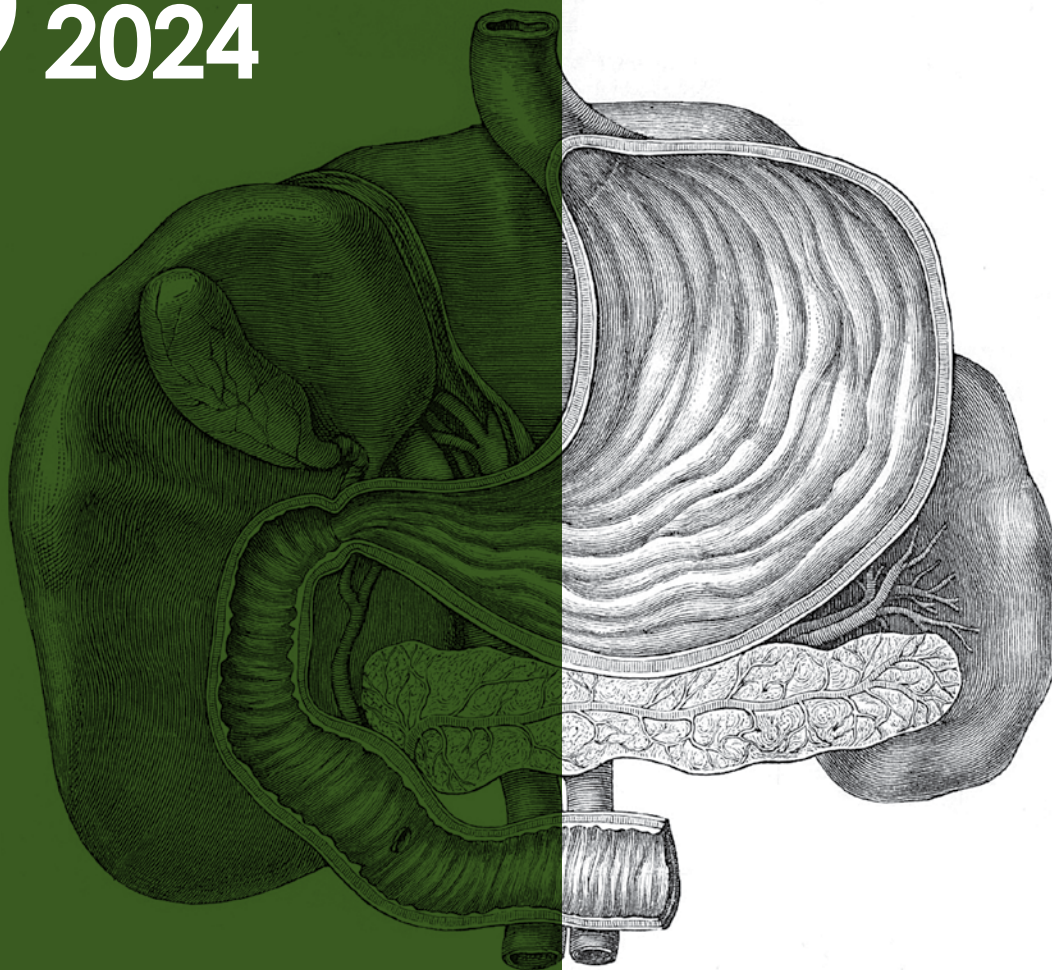


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **30** ТОМ 20
2024



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 3

Д.м.н. Е.А. Дубцова
об основных этапах
становления
отечественной
панкреатологии

6

Эффективность
Bifidobacterium longum
35624 при СРК

50

Дефицит лизосомной
кислой липазы
под маской НАЖБП

78



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ХОМОСПОРИН

И ВНУТРИ ПОРЯДОК!

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРОДУКТ НА ОСНОВЕ МЕТАБОЛИТОВ ТРАНЗИТОРНОЙ ФЛОРЫ: **СЕННОЙ ПАЛОЧКИ *VACILLUS SUBTILIS***

**ТРЕХЭТАПНАЯ ПРОГРАММА
ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:**

Подготовительный этап

Метабиотик Хомоспорин Форте - подавляет рост патогенных и снижает агрессивность и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов, стимулируют собственный иммунитет, снижают воспаление слизистой оболочки кишечника.

Оздоровительный этап

Синбиотик Хомоспорин Лакто - обладает высокой адгезивной активностью, оказывает антибактериальный эффект на патогенную и условно-патогенную микробиоту, участвует в синтезе витаминов и аминокислот, повышает иммунитет

Восстановительный этап

Хомоспорин Бифидум - увеличивает количество бифидобактерий, синтезирующих витамины группы В и К, незаменимые аминокислоты, в том числе триптофан. Восстанавливает колонизационную резистентность (барьерную функцию) слизистой кишечника



HOMOSPORIN.RU

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 30. 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 30. 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. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
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. ГАДЖИГОРОВА, 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.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

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)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
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. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

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. KAMCHATNOV,
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. TABEYEVA, 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. NEZANNOV,
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

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

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.

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

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

- Е.А. ДУБЦОВА:
«В основе врачевания лежит подход к каждому пациенту как к уникальной личности» 6
- Итоги VII Междисциплинарной научной конференции
«Современные тренды развития гастроэнтерологии:
новые клинические решения и рекомендации» 10

Оригинальные статьи

- М.В. КРУЧИНИНА, М.Ф. ОСИПЕНКО, М.В. ПАРУЛИКОВА,
А.А. ГРОМОВ, Э.В. КРУЧИНИНА
Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови
как биомаркеры для выявления стеатогепатита у пациентов
с алкогольной жировой болезнью печени 12

Обзор

- Д.С. БОРДИН, Е.С. КУЗНЕЦОВА, Е.Е. СТАУВЕР, К.А. НИКОЛЬСКАЯ,
М.В. ЧЕБОТАРЕВА, И.Н. ВОЙНОВАН, Н.А. НЕЯСОВА, М.А. ЛИВЗАН
Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* при различных
заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных
в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзор 24
- М.В. КРУЧИНИНА, М.Ф. ОСИПЕНКО, И.О. СВЕТЛОВА,
А.И. ВАЛУЙСКИХ, Е.Ю. ВАЛУЙСКИХ
Роль жирных кислот в патогенезе, диагностике и лечении
воспалительных заболеваний кишечника 34
- М.Г. ИПАТОВА, Д.С. БОРДИН
Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении
неалкогольной жировой болезни печени: доказательная база 44
- Д.С. БОРДИН, И.В. МАЕВ, С.В. ЧЕРЕМУШКИН, Д.Н. АНДРЕЕВ
Эффективность пробиотиков в лечении пациентов с синдромом
раздраженного кишечника: фокус на *Bifidobacterium longum* 35624 50
- А.Э. БАКИРОВА, Д.Г. АЛЕКСЕЕВ, А.С. ПАРЦЕРНЯК, Б.А. БАКИРОВ
Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии 56

Клиническая практика

- С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, Д.С. БОРДИН, М.А. ЛИВЗАН,
О.Н. ГУСЬКОВА, Т.Д. ЩЕЛОЧЕНКОВА
Эозинофильный эзофагит: современные представления
о заболевании, собственные клинические наблюдения 64
- Е.В. ВИННИЦКАЯ, Л.С. РОЗЕНБЕРГ, К.Г. САЛИЕВ,
Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Ю.Г. САНДЛЕР, Е.С. СБИКИНА
Дефицит лизосомной кислой липазы под маской неалкогольной
жировой болезни печени: клинический случай первичной
диагностики у мужчины 47 лет 78
- И.В. КОЗЛОВА, Е.Д. УСОЛЬЦЕВА
Аутоиммунный панкреатит I типа:
проблемы диагностики и лечения 86

Contents

People. Events. Dates

- E.A. DUBTSOVA:
“The healing art is based on the doctor’s approach to each patient
as to a unique subject” 6
- Results of the VII Interdisciplinary Scientific Conference
“Modern Trends in the Development of Gastroenterology:
New Clinical Solutions and Recommendations” 10

Original research

- M.V. KRUCHININA, M.F. OSIPENKO, M.V. PARULIKOVA,
A.A. GROMOV, E.V. KRUCHININA
Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum
as Biomarkers for Detection of Steatohepatitis in Patients
with Alcoholic Fatty Liver Disease 12

Review

- D.S. BORDIN, E.S. KUZNETSOVA, E.E. STOUWER, K.A. NIKOLSKAYA,
M.V. CHEBOTAREVA, I.N. VOINOVAN, N.A. NEYASOVA, M.A. LIVZAN
Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Various Diseases
and Cohort Studies Conducted in the Russian Federation from 1990 to 2023:
a Systematic Review 24
- M.V. KRUCHININA, M.F. OSIPENKO, I.O. SVETLOVA,
A.I. VALUYSKIKH, E.Yu. VALUYSKIKH
Role of fatty acids in pathogenesis, diagnosis and treatment
of inflammatory bowel diseases 34
- M.G. IPATOVA, D.S. BORDIN
The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment
of NAFLD: Evidence Base 44
- D.S. BORDIN, I.V. MAEV, S.V. CHERYOMUSHKIN, D.N. ANDREEV
Efficiency of Probiotics in the Treatment of Patients with Irritable Bowel
Syndrome: Focus on *Bifidobacterium Longum* 35624 50
- A.E. BAKIROVA, D.G. ALEKSEEV, A.S. PARCERNYAK, B.A. BAKIROV
Correlation of Gut Microbiota with Iron Deficiency Anemia 56

Clinical Practice

- S.V. SHCHELOCHENKOV, D.S. BORDIN, M.A. LIVZAN,
O.N. GUSKOVA, T.D. SHCHELOCHENKOVA
Eosinophilic Esophagitis: Modern Ideas about the Disease,
Own Clinical Observations 64
- E.V. VINNITSKAYA, L.S. ROSENBERG, K.G. SALIEV,
T.Yu. KHAIMENOVA, Yu.G. SANDLER, E.S. SBIKINA
Lysosomal Acid Lipase Deficiency under
the Mask of NAFLD: a Clinical Case of Primary Diagnosis
in a 47-Year-Old Man 78
- I.V. KOZLOVA, E.D. USOLTSEVA
Autoimmune Pancreatitis Type I:
Problems of Diagnosis and Treatment 86



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





Е.А. ДУБЦОВА: «В основе врачевания лежит подход к каждому пациенту как к уникальной личности»

Патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы относятся к наиболее распространенным заболеваниям органов пищеварения. Об основных этапах становления отечественной панкреатологии, состоянии и перспективах развития современных методов ранней диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы рассказала ведущий научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, доктор медицинских наук Елена Анатольевна ДУБЦОВА.



– Елена Анатольевна, ваша профессиональная деятельность неразрывно связана с Центральным научно-исследовательским институтом (ЦНИИ) гастроэнтерологии. Расскажите, пожалуйста, об основных вехах его развития. С чего начинался путь становления отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей?

– История ЦНИИ гастроэнтерологии началась в 1967 г. В то время на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государст-

венного медицинского института (ПМГМУ) им. И.М. Сеченова (сегодня Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) был организован Всесоюзный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. Первым директором был назначен академик АМН СССР Владимир Харитонович Василенко. Профессор, д.м.н. Анатолий Сергеевич Логинов занимал должность заместителя директора по науке и руководителя гепатопанкреатологического отделения.

В августе 1973 г. институт гастроэнтерологии был отделен от кафедры пропедевтики ПМГМУ им. И.М. Сеченова и передан Комитету здравоохранения г. Москвы под названием ЦНИИ гастроэнтерологии. Его возглавил профессор, впоследствии академик АМН СССР, д.м.н. А.С. Логинов.

В 1975 г. впервые в мировой клинической практике в ЦНИИ гастроэнтерологии было открыто отделение патологии поджелудочной железы в терапевтической клинике. Первым



Актуальное интервью

руководителем отделения патологии поджелудочной железы стала ученица Анатолия Сергеевича Зинаида Семеновна Исакова. Множество научных работ А.С. Логинова и его учеников было посвящено разработке методов функциональных исследований поджелудочной железы, изучению особенностей клинического течения хронических панкреатитов. В результате была разработана классификация хронических панкреатитов, созданная А.С. Логиновым совместно с другим известным терапевтом и гастроэнтерологом Всеволодом Григорьевичем Смагиным. Классификация предусматривала оценку хронического панкреатита по нескольким параметрам: этиологии, клиническим проявлениям, особенностям течения и осложнениям.

В дальнейшем отделение патологии поджелудочной железы возглавил Владимир Михайлович Садоков. Тема его докторской диссертации: «Алкогольный панкреатит». Один из разделов работы посвящен связи хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Анализируя аутопсийный материал, В.М. Садоков установил, что при раке поджелудочной железы во всех случаях выявляется хронический панкреатит, причем не только в прилежащей к опухоли ткани поджелудочной железы, но и в отдаленных участках.

Позднее отделение возглавляли к.м.н. Зинаида Дмитриевна Кондашова и д.м.н. Людмила Васильевна Винокурова. Докторская диссертация Л.В. Винокуровой о клинико-патогенетических механизмах развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите также внесла существенный вклад в понимание процессов формирования нарушения функции поджелудочной железы, что позволило оптимизировать лечение пациентов.

В 2010 г. д.м.н., профессор Леонид Борисович Лазебник, директор ЦНИИ гастроэнтерологии в тот период, предложил мне возглавить отделение патологии поджелудочной железы. На этом посту я проработала в течение последующих тринадцати лет, параллельно занимаясь научной деятельностью.

В 2013 г. на базе ЦНИИ гастроэнтерологии и Городской клинической больницы № 60 было образовано многопрофильное учреждение Московский клинический научно-практический центр, которому позднее было присвоено имя Анатолия Сергеевича Логинова. При реструктуризации на базе отделения патологии поджелудочной железы и отделения желчевыводящих путей были созданы отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей и дневной стационар, а в 2023 г. произошло слияние отделений патологии поджелудочной железы и верхних отделов пищеварительного тракта. В настоящее время отдел патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова возглавляет д.м.н. Дмитрий Станиславович Бордин. В нашем отделе сохраняется традиционно высокий научный уровень, продолжается активная научно-исследовательская работа, разрабатываются новые подходы к диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы, желчевыводящих путей, верхних отделов пищеварительного тракта.

– С чего начиналась ваша трудовая деятельность в ЦНИИ гастроэнтерологии?

– Я пришла в ЦНИИ гастроэнтерологии с желанием заниматься научными исследованиями. До этого я работала участковым терапевтом. На мое профессиональное становление повлияли учителя – выдающиеся ученые

и талантливые клиницисты, открывшие для меня медицинскую науку на стыке специальностей иммунологии и гастроэнтерологии. Моим первым руководителем была д.м.н. Галина Николаевна Соколова, возглавлявшая тогда отделение сочетанных заболеваний органов пищеварения № 2 ЦНИИ гастроэнтерологии. Под руководством Галины Николаевны и заведующей лаборатории иммунологии д.м.н. Тамары Михайловны Царегородцевой создавалась моя первая научная работа, целью которой было определение содержания интерлейкинов в сыворотке крови при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В то время только начинали изучать влияние экспрессии цитокинов на развитие и прогрессирование патологических процессов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

– Заболевания поджелудочной железы – одна из самых распространенных патологий пищеварительной системы у взрослых. Каковы особенности диагностики заболеваний поджелудочной железы?

– Поджелудочная железа располагается глубоко забрюшинно и потому диагностика заболеваний поджелудочной железы может представлять некоторые трудности. В ряде случаев общедоступные диагностические методы, такие как ультразвуковое исследование, могут быть недостаточно информативными ввиду экранирования газами желудка или ободочной кишки. Кроме того, качество диагностики заболеваний поджелудочной железы во многом зависит от опыта, квалификации специалиста по ультразвуковой диагностике и гастроэнтеролога, к которому приходит пациент на первичный прием. Трудности в диагностике нарушений функции поджелудочной железы также связаны с неспецифиче-



Актуальное интервью

скими клиническими проявлениями. В клинической практике встречаются случаи гипердиагностики или, наоборот, позднего выявления заболеваний поджелудочной железы. На ранних стадиях хронического панкреатита патологические изменения в поджелудочной железе сложно визуализировать даже при использовании таких высокоточных методов, как компьютерная или магнитно-резонансная томография. Данные исследований и клинической практики свидетельствуют о том, что только комплексное обследование может представить достоверную картину развивающихся изменений в поджелудочной железе.

– Какие меры предпринимаются по усовершенствованию подходов к диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы в нашей стране?

– В отечественную клиническую практику активно внедряются новые алгоритмы диагностики и лечения хронического панкреатита. Результаты ряда исследований последних лет позволили значительно расширить представления о хроническом панкреатите, определить потенциальные цели лечения, оптимизировать терапию и разработать инновационные методы диагностики нарушений функции поджелудочной железы.

В 2020 г. группа российских ученых была удостоена премии Правительства РФ в области науки и техники за разработку и внедрение в клиническую практику инновационных алгоритмов диагностики и лечения хронического панкреатита в целях улучшения здоровья населения. Это событие стало результатом работы мультидисциплинарного коллектива двух организаций: МКНЦ им. А.С. Логинова и Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова (в настоящее время – Россий-

ский университет медицины), в состав которого вошли опытные хирурги, гастроэнтерологи, специалисты инструментальной диагностики. Группу ученых возглавили директор МКНЦ им. А.С. Логинова, на тот момент член-корреспондент, а сегодня академик РАН, д.м.н. профессор Игорь Евгеньевич Хатьков и академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова д.м.н., проф. Игорь Вениаминович Маев.

В течение последних лет учеными проведена масштабная научно-исследовательская и практическая работа. В клиническую практику внедрены методы визуальной диагностики экспертного уровня, в частности эндоскопическая ультрасонография. Модифицирована методика и накоплен огромный опыт выполнения резекционных и дренирующих операций на поджелудочной железе при хроническом панкреатите полностью лапароскопическим способом, что значительно сокращает время реабилитации пациентов. Изучены изменения нутритивного статуса, которые позволили выработать концепцию активной тактики наблюдения, своевременной коррекции терапии, определения показаний к хирургическому лечению и последующей заместительной терапии при хроническом панкреатите. Проведен фармакоэкономический анализ, направленный на выявление наиболее оптимальных лекарственных форм панкреатина для лечения пациентов с хроническим панкреатитом.

Значительный вклад в улучшение процесса диагностики и лечения хронического панкреатита внесла разработка алгоритма ведения пациента с хроническим панкреатитом. Алгоритм позволяет практикующему специалисту максимально эффективно подходить к вопросу постанов-

ки диагноза, своевременно назначать лечение в необходимом объеме и способствовать профилактике развития осложнений хронического панкреатита.

В помощь практическим врачам создан и опубликован ряд консенсусных документов и клинических рекомендаций, которые предварительно были подробно обсуждены и одобрены профессиональными научно-практическими сообществами. Безусловно, проведенная за последние годы масштабная работа отечественных ученых помогла существенно улучшить подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита.

– Расскажите, пожалуйста, о ранней диагностике нарушений функции поджелудочной железы. Какие перспективные направления диагностики заболеваний поджелудочной железы на ранних стадиях реализуются в нашей стране?

– Очевидно, что раннее выявление и профилактика заболеваний, а также их осложнений – приоритетная задача системы здравоохранения. Во всем мире вопросам ранней диагностики заболеваний уделяется особое внимание. Выявление патологии поджелудочной железы на раннем этапе позволяет провести своевременное лечение и избежать серьезных осложнений. Поджелудочная железа является органом внешней и внутренней секреции и наряду с пищеварительными ферментами вырабатывает гормоны, в том числе инсулин. Дисфункция поджелудочной железы может привести к нарушению выработки инсулина и, соответственно, развитию сахарного диабета. Ранняя диагностика нарушений работы поджелудочной железы позволяет не только своевременно назначить адекватное лечение, но и принять профилактические меры для замедления патологического процесса. Так, на ранних стадиях хронического панкреатита для



Актуальное интервью

снижения вероятности прогрессирования заболевания необходима коррекция факторов риска, в том числе полный отказ от употребления алкоголя и табакокурения. Значение для сохранения функции поджелудочной железы имеет своевременное лечение желчнокаменной болезни.

В настоящее время особое внимание российских ученые уделяют совершенствованию методов диагностической визуализации, которые позволят выявлять панкреатит на самых ранних стадиях. В частности, завершается работа над научным проектом по оценке степени фиброза поджелудочной железы как фактора прогноза течения ее патологии. На реализацию научно-практического проекта в сфере медицины предоставлен грант автономной некоммерческой организацией «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении». Работу над проектом осуществляет команда врачей различных специальностей: хирурги, гастроэнтерологи, рентгенологи, патоморфологи и специалисты лабораторной диагностики.

В исследовании приняли участие пациенты, которым выполнялась резекция поджелудочной железы по поводу рака или хронического панкреатита. Всем больным была проведена компьютерная томография по стандартному протоколу. Фиксировались значения рентгеновской плотности в участках ткани поджелудочной железы, которые планировалось удалить в ходе хирургической операции. Компьютерные изображения подвергались последующему анализу, а именно рассчитывались коэффициенты контрастирования в ткани поджелудочной железы в различные фазы исследования. Полученные результаты сопоставлялись с данными патоморфологического исследования и сывороточными маркерами фиброза. Установле-

но, что нормализованный коэффициент контрастирования в венозной фазе и коэффициент соотношения контрастирования повышаются, а рентгеновская плотность поджелудочной железы при бесконтрастной компьютерной томографии и уровень фибронектина в сыворотке крови снижаются по мере развития и прогрессирования фиброза. Эти параметры могут быть использованы для неинвазивной диагностики фиброза поджелудочной железы и выявления дополнительных признаков ранней стадии хронического панкреатита.

– Какие направления научных исследований в панкреатологии вы считаете наиболее интересными?

– Перспективным направлением научных исследований является изучение кистозных образований поджелудочной железы. Различают несколько типов кистозных образований в поджелудочной железе, среди которых наиболее часто встречаются постнекротические кисты (псевдокисты), формирующиеся в результате перенесенного острого панкреатита. Однако целая группа кистозных образований поджелудочной железы не имеет отношения к панкреатиту, их происхождение недостаточно изучено. Встречаются кистозные неоплазии, характеризующиеся средним и высоким потенциалом злокачественности. Именно поэтому важной задачей врача на этапе диагностики является определение характера кистозного образования в поджелудочной железе. Сложность состоит в том, что патологические изменения на начальном этапе клинически не проявляются и часто подобные кисты становятся случайной находкой в ходе диагностических исследований. Клинические симптомы в таких случаях возникают, как правило, при увеличении размеров кистозного

образования и/или сдавлении прилежащих органов.

На мой взгляд, актуальной задачей является выработка тактики ведения пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы, разработка маршрутизации пациентов, а главное – внедрение разработанных алгоритмов в широкую клиническую практику. Таким образом, решение проблемы диагностики кистозных образований пересекается с необходимостью улучшения подходов к ранней диагностике хронического панкреатита и также рака поджелудочной железы.

К сожалению, вопросы ранней диагностики рака поджелудочной железы пока остаются нерешенными. Постановка такого диагноза по-прежнему сложна и требует тщательного подхода с применением всех возможных методик, тогда как специфических методов скрининга рака поджелудочной железы на сегодняшний день не существует. В связи с этим актуальными направлениями исследований остаются поиск и внедрение в клиническую практику биомаркеров, способных помочь в выявлении рака поджелудочной железы на ранней стадии.

– Елена Анатольевна, вы много лет посвятили научно-практической деятельности. Каким принципам, на ваш взгляд, должен руководствоваться в своей работе современный врач?

– По моему глубокому убеждению, в основе врачевания лежит подход к каждому пациенту как к уникальной личности. Современная медицинская помощь должна быть ориентированной на человека в целом, а не суживаться до формальных рамок какой-либо «изолированной» патологии. Прежде всего каждый врач должен знать, что от его квалификации, профессионализма и ответственности зависит судьба пациента. ●



Итоги VII Междисциплинарной научной конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации»

18–19 сентября 2024 г. в Москве в гибридном формате прошла VII Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации», посвященная систематизации современных теоретических знаний и накопленного практического опыта ведущих специалистов в гастроэнтерологии.



Впервые конференция проходила в течение двух дней. Очное участие в мероприятии приняли более 200 терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, фармакологов, педиатров, еще около 1500 специалистов подключились к онлайн-трансляции. Научными организаторами выступили Департамент здравоохранения города Москвы, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ и НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Открыл конференцию академик РАН, д.м.н., профессор Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ. Он отметил важность дополнительного образования врачей и необходимость постоянного повышения квалификации на научных мероприятиях. Затем приветственное слово перешло к д.м.н., профессору Дмит-

рию Станиславовичу БОРДИНУ: «В последнее время опубликованы новые рекомендации по лечению различных заболеваний, однако ряд вопросов так и остается нерешенным. В рамках конференции мы обсуждаем клинические рекомендации и наиболее передовые клинические практики, которые могут быть внедрены в реальную медицинскую деятельность и улучшить качество лечения больных». К участникам конференции обратился и главный внештатный специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения Москвы, д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ. Профессор подчеркнул, что конференция – это прекрасная возможность систематизировать, углубить наши знания и компетенции, решить сложные проблемы диагностики, ответить на актуальные вопросы, найти стандартные и нестандартные решения. Торжественную часть мероприятия завершила д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ:

«С каждым годом конференция становится все популярнее и на это есть свои причины: на мероприятии выступают ведущие специалисты по гастроэнтерологии, терапии, реабилитологии. Не менее важно то, что у нас практикоориентированная конференция, где коллеги совместно решают проблемы, анализируя и обсуждая примеры из клинической практики, а гастроэнтерологические проблем, к сожалению, становится все больше и больше».

Спикерами конференции выступили признанные лидеры в области гастроэнтерологии из Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Смоленска и Красногорска. Также с лекцией выступила эксперт из Азербайджана Гюлюстан Гамид кызы БАБАЕВА. Междисциплинарная направленность конференции является ее неоспоримым преимуществом и создает условия для успешного и эффективного обмена опытом и открытого общения. В рамках мероприятия рассматриваются вопросы взаимодействия гастроэнтерологии с другими



Здравоохранение сегодня



областями медицины, что позволяет участникам взглянуть на лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта в ракурсе мультидисциплинарного взаимодействия. Такой интегративный подход дает возможность достигать более высокие результаты в лечении пациентов.

В рамках научной программы прозвучали более 30 докладов по наиболее острым и актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эксперты обсудили патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника, биокоррекцию проявлений метаболического синдрома, обновленный консенсус по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита, эффективность применения ребамипида в эрадикационной терапии, сложности эндоскопиче-

ской диагностики хронического атрофического гастрита и многое другое. Ряд докладов был посвящен такой актуальной теме, как болезни печени. Спикеры представили новый взгляд на жировую болезнь печени, ассоциированную с метаболической дисфункцией, рассказали о значении гипераммониемии в развитии жировой болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией, продемонстрировали современные возможности вибрационно-контролируемой эластографии печени для диагностики факторов риска и своевременного принятия клинически значимых решений, а также разобрали примеры ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в реальной клинической практике. VII Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды

развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» стала знаковым событием для медицинского сообщества, объединив ведущих специалистов из нашей страны и стран СНГ, и уникальной платформой для обмена опытом, где практикующие врачи могли не только послушать авторитетных экспертов, но и задать им вопросы, получить рекомендации по сложным клиническим случаям.

Мероприятие в очередной раз продемонстрировало высочайший уровень организации, невероятную насыщенность программы и большую заинтересованность многочисленных участников. Конференция подтвердила свою значимость для врачебного сообщества и задала новый стандарт проведения подобных медицинских мероприятий. ●



¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

² Новосибирский государственный медицинский университет

Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как биомаркеры для выявления стеатогепатита у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени

М.В. Кручинина, д.м.н.^{1,2}, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.²,
М.В. Паруликова¹, А.А. Громов, к.м.н.¹, Э.В. Кручинина²

Адрес для переписки: Маргарита Витальевна Кручинина, linkruchinina@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В. и др. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как биомаркеры для выявления стеатогепатита у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 12–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-12-23

Цель работы – изучить особенности жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) с различной некровоспалительной активностью для выявления биомаркеров стеатогепатита.

Материал и методы. Обследованы 43 мужчины (48,5 ± 8,1 года) с АЖБП с разной степенью некровоспалительной активности по данным AshTest теста: первая группа (n = 23) с минимальной активностью А0–1 (стеатоз), вторая группа (n = 20) – с выраженной активностью А2–3 (стеатогепатит). Исследование состава жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000В, США).

Результаты. Уровни арахидоновой кислоты C20:4n-6 (p = 0,000018), суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) (p = 0,0027), суммарное содержание всех омега-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) (p = 0,003), уровни докозагексаеновой C22:6n-3 (p = 0,0046), докозапентаеновой C22:5n-3 (p = 0,0054), докозатетраеновой C22:4n-6 (p = 0,01), эйкозапентаеновой кислоты C20:5n-3 (p = 0,048) в мембранах эритроцитов и этой же кислоты в сыворотке крови (p = 0,0015) оказались статистически значимо выше у пациентов с алкогольным стеатогепатитом. Напротив, концентрации альфа-линоленовой C18:3n-3 (p = 0,0032), гексадекадиеновой C16:2n-6 (p = 0,026), пальмитолеиновой C16:1;9 (p = 0,033), пентадекановой C15:0 (p = 0,04), величины отношений насыщенные ЖК/ПНЖК (p = 0,017), насыщенные ЖК/ненасыщенные ЖК (p = 0,029) были ниже у пациентов с алкогольным стеатогепатитом по сравнению со стеатозом. Использование уровней отдельных ЖК или их суммарного содержания в мембранах эритроцитов обеспечило достаточные уровни диагностической точности в различении степени некровоспалительной активности у пациентов с АЖБП: арахидоновая кислота – AUC 0,940, чувствительность 85,7%, специфичность 84,6%; суммарное содержание ПНЖК – AUC 0,874, чувствительность 78,6%, специфичность 84,6%; докозапентаеновая кислота – AUC 0,876, чувствительность 78,6%, специфичность 76,9%; суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) – AUC 0,863, чувствительность 71,5%, специфичность 84,6%. Комбинированная «панель», включающая минимальное количество жирных кислот мембран эритроцитов – C20:4n-6, C18:3n-3, НЖК/ПНЖК, обеспечила наиболее высокие уровни диагностической точности – AUC 0,954; 95%-ный доверительный интервал 0,8–1,0, чувствительность 92,7%, специфичность 90,3%.

Заключение. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови следует рассматривать как перспективные патогенетически обоснованные биомаркеры для выявления пациентов со стеатогепатитом при АЖБП.

Ключевые слова: алкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, диагностика, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, сыворотка крови



Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) – это общий термин для патологий печени, вызванных потреблением алкоголя, включая жировую дистрофию печени, алкогольный гепатит и цирроз печени, которые могут в дальнейшем прогрессировать до развития гепатоцеллюлярной карциномы. Важно отметить, что клинически значимая АБП развивается только у части людей, злоупотребляющих алкоголем. Алкогольный гепатит встречается примерно у 10–35% систематически пьющих, тяжелый алкогольный гепатит является причиной смертности, приближающейся к 35–45%. Примерно у 10–20% алкоголиков развивается цирроз печени [1]. На сегодняшний день стратегии профилактики и лечения АБП недостаточно эффективны, отчасти из-за отсутствия знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования данной патологии. Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП) является наиболее распространенным заболеванием, ассоциированным с систематическим потреблением алкоголя в токсических дозах, и при воздержании от приема алкоголя полностью обратимым [2]. Прогрессирование АЖБП связано с наличием активного воспаления в ткани печени, поэтому выявление пациентов с алкогольным стеатогепатитом является наиболее актуальным [3]. Золотым стандартом для верификации активного некровоспалительного процесса в печени является биопсия с последующим гистологическим исследованием [4], однако инвазивность процедуры, необходимость показаний для ее проведения, вероятность осложнений, «ошибки взятия образца» ограничивают использование биопсии в клинической практике для верификации стеатогепатита [5].

Существующие методы визуализации, включая ультразвуковое исследование печени, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, САР-функцию при выполнении транзитной эластометрии печени, не позволяют отличить стеатоз от стеатогепатита, который обычно характеризуется не только накоплением липидов, но и баллонной дистрофией гепатоцитов и лобулярным воспалением [6].

Активность аминотрансфераз как показатель воспаления в ткани печени имеет существенные ограничения при алкогольной жировой болезни печени, поскольку у части пациентов со стеатогепатитом она находится в пределах референсных значений [7]. В то же время повышенные уровни активности АЛТ, АСТ в ранние сроки абстиненции могут отражать факт систематического потребления алкоголя, а не активное воспаление в ткани печени [8]. Сывороточные тесты на основании изменения биохимических показателей позволяют косвенно оценить наличие стеатогепатита и его степень при АЖБП, в частности AshTest в составе FibroMax [9], однако уровни ряда параметров (альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1) могут быть повышены в связи с активным воспалением в других органах, значения гаптоглобина изменяются вследствие гемолиза, вероятного при алкогольном поражении печени, а активность ГГТП может быть ассоциирова-

на с систематическим потреблением алкоголя, а не с некровоспалительным процессом в печени [10].

Одним из факторов, приводящих к прогрессированию жировой болезни печени, является токсическое действие свободных жирных кислот, уровень которых в определенной степени коррелирует с жирно-кислотным профилем мембран эритроцитов [11]. Чрезмерное накопление триглицеридов и других видов липидов связано с нарушением регуляции потока липидов в печени, заключающимся в повышенном гепатоцеллюлярном поглощении, синтезе и деградации липидов (то есть окислении жирных кислот), индуцированном потреблением этанола при АБП [12]. На мышинных моделях АБП показано увеличение экспрессии SREBP1c (ключевого фактора транскрипции в печеночном липогенезе) [13], что приводит к повышению экспрессии печеночных липогенных генов и нарастанию липогенеза *de novo*. По данным исследований, проведенных на людях [14, 15], установлена повышенная активность ацетил-CoA-карбоксилазы, ассоциированная с липогенезом *de novo*, и сниженная – карнитинпальмитоилтрансферазы (фермента, лимитирующего митохондриальное β -окисление, регулирующего деградацию липидов) [16]. Накопление насыщенных жирных кислот, а также других патогенных липидов, таких как церамиды, диацилглицерины и лизофосфатидилхоллин, среди прочих факторов способствует развитию липотоксичности – явления, которое определяется возникновением клеточной дисфункции и смерти клетки [17]. Следует отметить, что при АБП феномен липотоксичности недостаточно изучен, а информация о природе внутripеченочных видов липидов и их клеточных эффектах ограничена [14].

Цель исследования – изучить особенности жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени с различной некровоспалительной активностью для выявления биомаркеров стеатогепатита.

Материал и методы

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное открытое исследование серии случаев. Обследованы 43 мужчины ($48,5 \pm 8,1$ года) с жировой болезнью печени (ЖБП) по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости [18]. Диагноз был подтвержден значениями индекса стеатоза печени FLI (Fatty liver index), превышающими 60.

В настоящей работе использован термин «алкогольная болезнь печени» (АБП), что соответствовало кодам K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз) и K70.1 Алкогольный гепатит по МКБ-10 [19].

Алкогольный генез ЖБП устанавливали по данным подтвержденного систематического потребления алкоголя в настоящее время и в анамнезе (по данным стандартного опроса, в том числе с помощью CAGE-опросника, AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) > 8 баллов), при обнаружении стигм алкогольного поражения печени, повышении активности ГГТП, коэффициента де Ритиса > 1 (АСТ/АЛТ) [19]. Согласно новой классификации по жировой болезни печени,



при установлении алкогольного генеза ЖБП учитывались разовая доза потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол (> 60 г) и недельная (> 420 г) [2]. Пациенты с АЖБП были обследованы на 13,1 \pm 2 день абстиненции, при этом последняя принятая доза алкоголя составила 96,2 \pm 5,6 г в пересчете на чистый этанол (от 40 до 200 г).

У пациентов были исключены жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболическим синдромом, вирусные гепатиты, генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с ЖБП, аутоиммунный, лекарственный гепатит, парентеральное питание в анамнезе.

Степень некровоспалительной активности в печени определена с помощью алгоритма AshTest (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, общий билирубин, ГГТП, триглицериды и глюкоза натощак с поправкой на возраст и пол) в составе FibroMax (BioPredictive, Франция). Пациенты были разделены на две группы: первая группа с минимальной некровоспалительной активностью (A0–1, n = 23) – пациенты со стеатозом печени; вторая группа с выраженной некровоспалительной активностью (A2–3, n = 20) – пациенты со стеатогепатитом.

Обследование пациентов с ЖБП включало сбор анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные исследования для оценки состояния заболевания по клиническим показаниям. У всех обследованных методом непрямо́й эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) определена степень выраженности фиброза печени, которая не превышала первую. Исследование состава ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии с использованием системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США). Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец [20]. Кроме содержания отдельных ЖК, определяли суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК), ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК и их соотношения.

При выполнении статистической обработки данных определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартное квадратичное отклонение (M \pm SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25 и 75 % проценти́ли (Me [25 %; 75 %]), достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна – Уитни, хи-квадрат). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Для определения потенциальных биомаркеров стеатогепатита проведена процедура нормализации концентрации ЖК по медиане с последующим применением методов непарной статистики с использованием Volcano plot

и дискриминантного анализа на основе ортогональных частичных наименьших квадратов (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis, OPLS-DA). Оценка диагностической точности произведена с помощью ROC-анализа. Рассчитана чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC). Использовали программное обеспечение MATLAB (R2019a, MathWorks) [21]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Результаты

Клинико-биохимические показатели пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1. Пациенты со стеатозом и стеатогепатитом были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела. Большая часть мужчин обеих групп систематически с частотой более раза в неделю употребляли алкоголь преимущественно в виде крепких алкогольных напитков с разовой и недельной дозами, соответствующими дозам с высоким риском поражения печени [19]. Пациенты с разной некровоспалительной активностью не различались между собой по стилю и стажу потребления алкоголя. Эластичность печени при исследовании методом непрямо́й эластометрии также была сопоставима в группах со стеатозом и стеатогепатитом. Активность трансаминаз, как и ГГТП, в обеих группах незначительно превышала уровень референтных значений, статистически значимых различий по активности ферментов в группах не выявлено, что не позволило использовать данные параметры для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза. Уровень коэффициента де Ритиса, превышающий 1, косвенно свидетельствовал о систематическом потреблении алкоголя [19], без различий между пациентами со стеатозом и стеатогепатитом. Уровень общего и прямого билирубина оказался несколько повышенным в обеих группах, не различаясь между ними. Уровни общего белка, альбумина, находящиеся в пределах референтных значений, подтверждали сохранность белоксинтетической функции печени. У пациентов обеих групп выявлена гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПВП, косвенно отражающие хроническую алкоголизацию. Вместе с тем показатели липидного профиля в группах были сопоставимы. Таким образом, пациенты со стеатозом и стеатогепатитом не различались по основным клинико-биохимическим показателям, имели минимальную биохимическую активность жировой болезни печени, перечень



Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика групп обследуемых пациентов с алкогольной жировой болезнью печени с разной степенью некрвоспалительной активности, ($M \pm SD$), Me [25%, 75%]

Показатель	Пациенты с АЖБП со стеатозом (n = 23)	Пациенты с АЖБП со стеатогепатитом (n = 20)	p
Возраст, лет	48,9 ± 8,2	50,1 ± 9,3	> 0,1
ИМТ, кг/м ²	24,5 [22,2; 25,9]	25,1 [23,0; 26,3]	> 0,1
Эластичность печени, кПа	6,5 [5,9; 7,1]	7,0 [6,4; 7,5]	> 0,1
Разовая доза потребления алкоголя (г чистого этанола)	75 [50; 80]	80 [65; 89]	> 0,1
Недельная доза потребления алкоголя (г чистого этанола)	432 [350; 491]	448 [380; 500]	> 0,1
Стаж потребления алкоголя, лет	12,9 ± 8,1	13,5 ± 9,8	> 0,1
Общий белок, г/л	70 [66; 72]	69 [67; 71]	> 0,1
Альбумин, г/л	43 [41; 45]	42 [40; 44]	> 0,1
АЛТ, Ед/л	40,5 [35; 55]	42 [37; 59]	> 0,1
АСТ, Ед/л	54,1 [37; 59]	55,8 [40; 60,4]	> 0,1
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	1,10 [0,95; 1,4]	1,18 [0,98; 1,5]	> 0,1
ГГТП, Ед/л	55 [45,8; 60,1]	57 [50; 65]	> 0,1
Общий билирубин, мкмоль/л	23,1 [18,8; 27,1]	25,3 [17; 29]	> 0,1
Прямой билирубин мкмоль/л	5,5 [4,5; 6,6]	5,8 [4,9; 6,9]	> 0,1
Железо сыворотки, мкмоль/л	18,7 [14,2; 20]	19 [15; 23]	> 0,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,6; 5,6]	5,5 [4,9; 6,1]	> 0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,5; 2,3]	2,0 [1,6; 2,5]	> 0,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	> 0,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,7; 3,5]	3,1 [2,5; 3,8]	> 0,1

повышенных параметров, косвенно подтверждающих систематическое потребление алкоголя.

На первом этапе статистической обработки произведена процедура нормализации уровней жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови (рис. 1).

При проведении дискриминантного ортогонального анализа методом частичных наименьших квадратов (orthoPLSDA) установлено наличие жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови, уровни которых различались у пациентов с минимальной и выраженной некрвоспалительной активностью (рис. 2).

По результатам анализа с использованием метода Volcano plot (среднее центрирование, непарная статистика) установлен перечень жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови, дискриминирующих минимальную и выраженную некрвоспалительную активность, у пациентов с АЖБП (рис. 3, табл. 2).

В соответствии с данными табл. 2 уровни арахидоновой кислоты C20:4n-6 ($p=0,000018$), суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) ($p=0,0027$), суммарное содержание всех омега-3 ПНЖК ($p=0,003$), уровни докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,0046$), докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0054$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,01$), эйкозапентаеновой кислоты C20:5n-3 ($p=0,048$) в мембранах эритроцитов и этой же кислоты в сыворотке крови ($p=0,0015$) оказались статистически значимо выше при высокой некрвоспалительной активности у пациентов с АЖБП. Напротив, концентрации альфа-линоленовой C18:3n-3 ($p=0,0032$), гексадекадиеновой C16:2

n-6 ($p=0,026$), пальмитолеиновой C16:1;9 ($p=0,033$), пентадекановой кислот C15:0 ($p=0,04$), величины отношений НЖК/ПНЖК ($p=0,017$), НЖК/ННЖК ($p=0,029$) были ниже у пациентов с алкогольным стеатогепатитом по сравнению со стеатозом.

На рис. 4 представлено ранжирование вклада жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в различие стеатогепатита и стеатоза при АЖБП. При проведении ROC-анализа уровни отдельных жирных кислот из вышеуказанного перечня оказались перспективными в дифференцировании степени некрвоспалительной активности у пациентов с АЖБП (рис. 5).

Использование уровней отдельных жирных кислот или их суммарного содержания в мембранах эритроцитов обеспечило достаточные уровни диагностической точности в различении степени некрвоспалительной активности у пациентов с АЖБП: арахидоновая кислота C20:4n-6 – AUC 0,940; 95% ДИ 0,835–0,995, чувствительность 85,7%, специфичность 84,6%; суммарное содержание ПНЖК – AUC 0,874; 95% ДИ 0,731–0,978, чувствительность 78,6%, специфичность 84,6%; докозапентаеновая кислота C22:5n-3 – AUC 0,876; 95% ДИ 0,709–0,978, чувствительность 78,6%, специфичность 76,9%; суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) – AUC 0,863; 95% ДИ 0,665–0,978, чувствительность 71,5%, специфичность 84,6%. Модель, включающая минимальное количество жирных кислот мембран эритроцитов – C20:4n-6, C18:3n-3, НЖК/ПНЖК, обеспечила наиболее высокие уровни диагностической точности – AUC 0,954; 95% ДИ 0,8–1,0, чувствительность 92,7%, специфичность 90,3%.

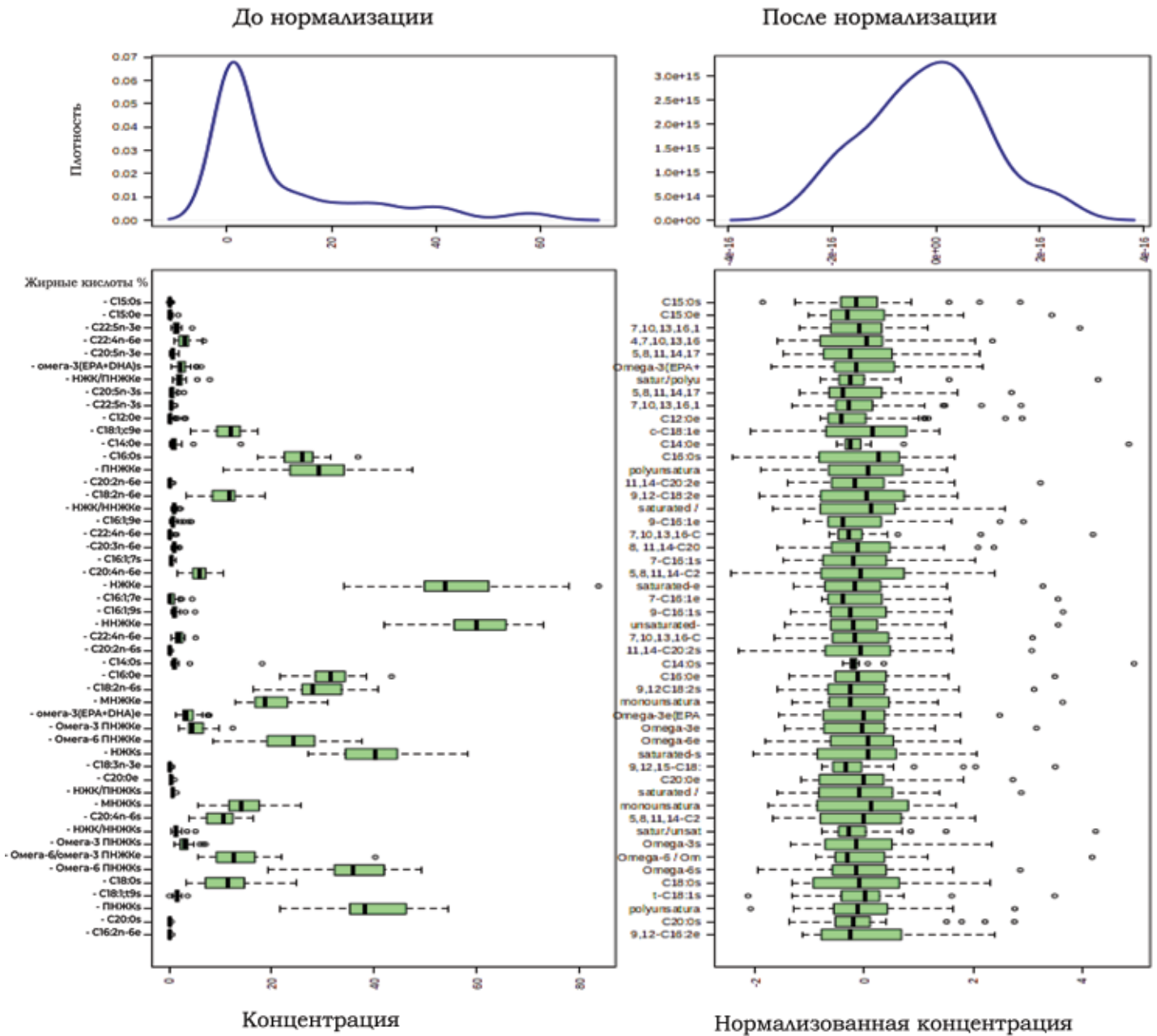


Рис. 1. Нормализация уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови пациентов с АЖБП с разной некрвоспалительной активностью

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлены жирные кислоты, преимущественно мембран эритроцитов, которые достаточно точно дифференцировали степень некрвоспалительной активности у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени. Поскольку в группах со стеатогепатитом и стеатозом биохимическая активность оказалась минимальной, сопоставимой в обеих группах, уровни трансаминаз не помогли в различении степени некрвоспалительной активности. С учетом множества функций жирных кислот, не вызвало удивления то, что их перечень оказался пер-

спективным в качестве биомаркеров для выявления пациентов со стеатогепатитом с более высоким риском прогрессирования. Любопытно, что выраженная некрвоспалительная активность в ткани печени оказалась ассоциированной не только с повышенным уровнем омега-6 ПНЖК, таких как арахидоновая C20:4 n-6, докозатетраеновая C22:4n-6, традиционно связываемых с воспалением и синтезом провоспалительных простагландинов, лейкотриенов, эндоканнабиондов (2-AG, AEA), липоксинов (LXA₄, LXB₄) [22], но и рядом омега-3 ПНЖК. При этом снижение соотношений НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, связанное



Таблица 2. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови – потенциальные биомаркеры для различения стеатогепатита и стеатоза у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза (данные получены при использовании Volcano plot, непарная статистика)

Жирные кислоты	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	Значения p (raw. p val.)	-log ₁₀ (p)
Эритроцитарная арахидоновая кислота C20:4n-6	1,6315	0,70624	1,8483e-05	4,7332
Сывороточная эйкозапентаеновая кислота C20:5n-3	2,2912	1,1961	0,0015843	2,8002
Эритроцитарные (C20:5n-3+ C22:6n-3)	1,5779	0,65801	0,0027927	2,554
Сумма омега-3 ПНЖК мембран эритроцитов	1,5766	0,65685	0,003019	2,5201
Эритроцитарная альфа-линоленовая кислота C18:3n-3	0,39686	-1,3333	0,0032015	2,4947
Эритроцитарная докозагексаеновая кислота C22:6n-3	1,5708	0,65148	0,0046501	2,3325
Эритроцитарная докозапентаеновая кислота C22:5n-3	1,7382	0,79756	0,0054378	2,2646
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота C22:4n-6	1,6473	0,72008	0,010543	1,977
НЖК/ПНЖК мембран эритроцитов	0,41254	-1,2774	0,017028	1,7688
Эритроцитарная гексадекадиеновая кислота C16:2 n-6	0,48394	-1,0471	0,026577	1,5755
НЖК/ННЖК мембран эритроцитов	0,45076	-1,1496	0,029946	1,5237
Эритроцитарная пальмитолеиновая кислота C16:1;9	0,50387	-0,98889	0,033124	1,4799
Эритроцитарная пентадекановая кислота C15:0	0,49926	-1,0021	0,040764	1,3897
Эритроцитарная эйкозапентаеновая кислота C20:5n-3	1,6092	0,68639	0,048061	1,3182

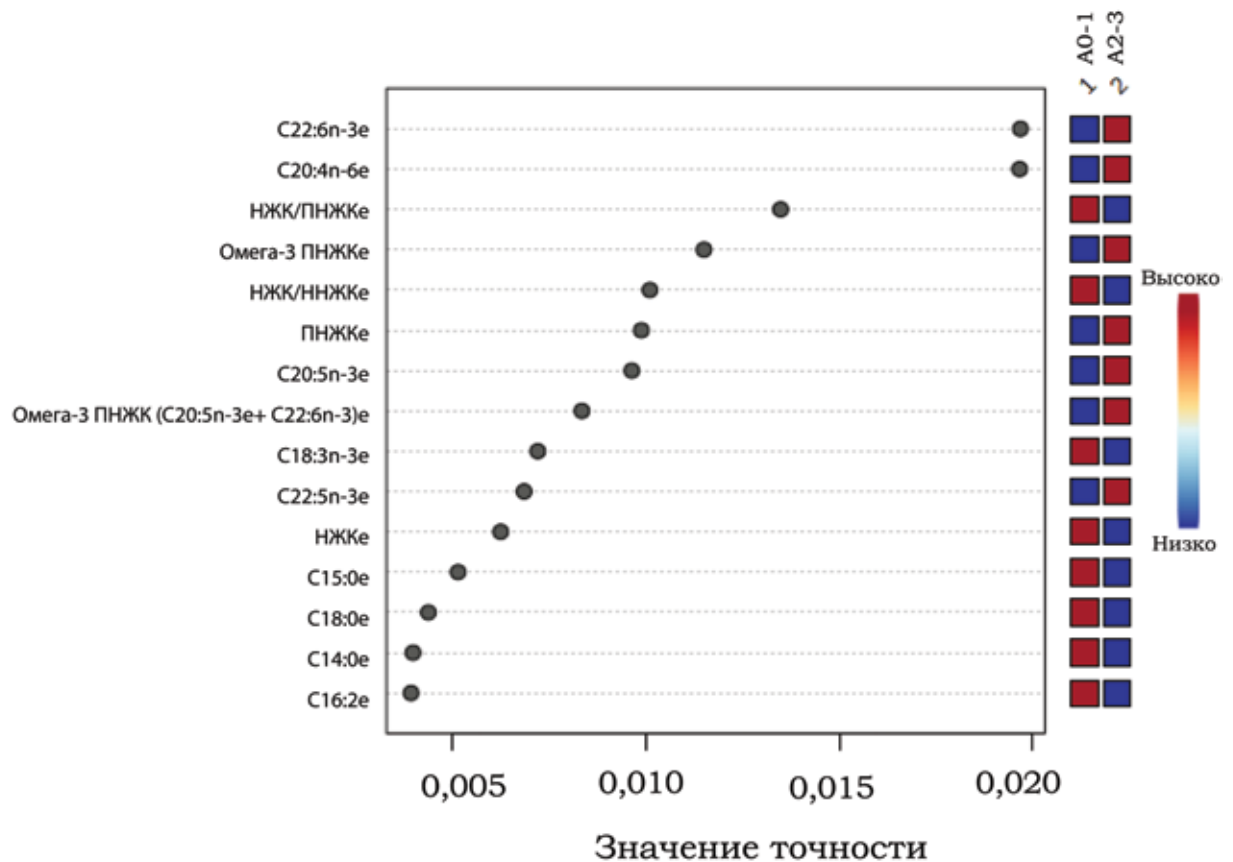


Рис. 4. Ранжирование вклада уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в различении стеатогепатита и стеатоза у пациентов с АЖБП

липидов ассоциирован с более высокой смертностью от алкогольного цирроза печени [27]. Предполагалось, что негативные эффекты ненасыщенных ЖК по сравнению с защитными эффектами насыщенных ЖК при потреблении алкоголя

опосредуются индукцией перекисного окисления липидов и окислительного стресса, повышенным уровнем эндотоксинов и связанной с этим повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [28].

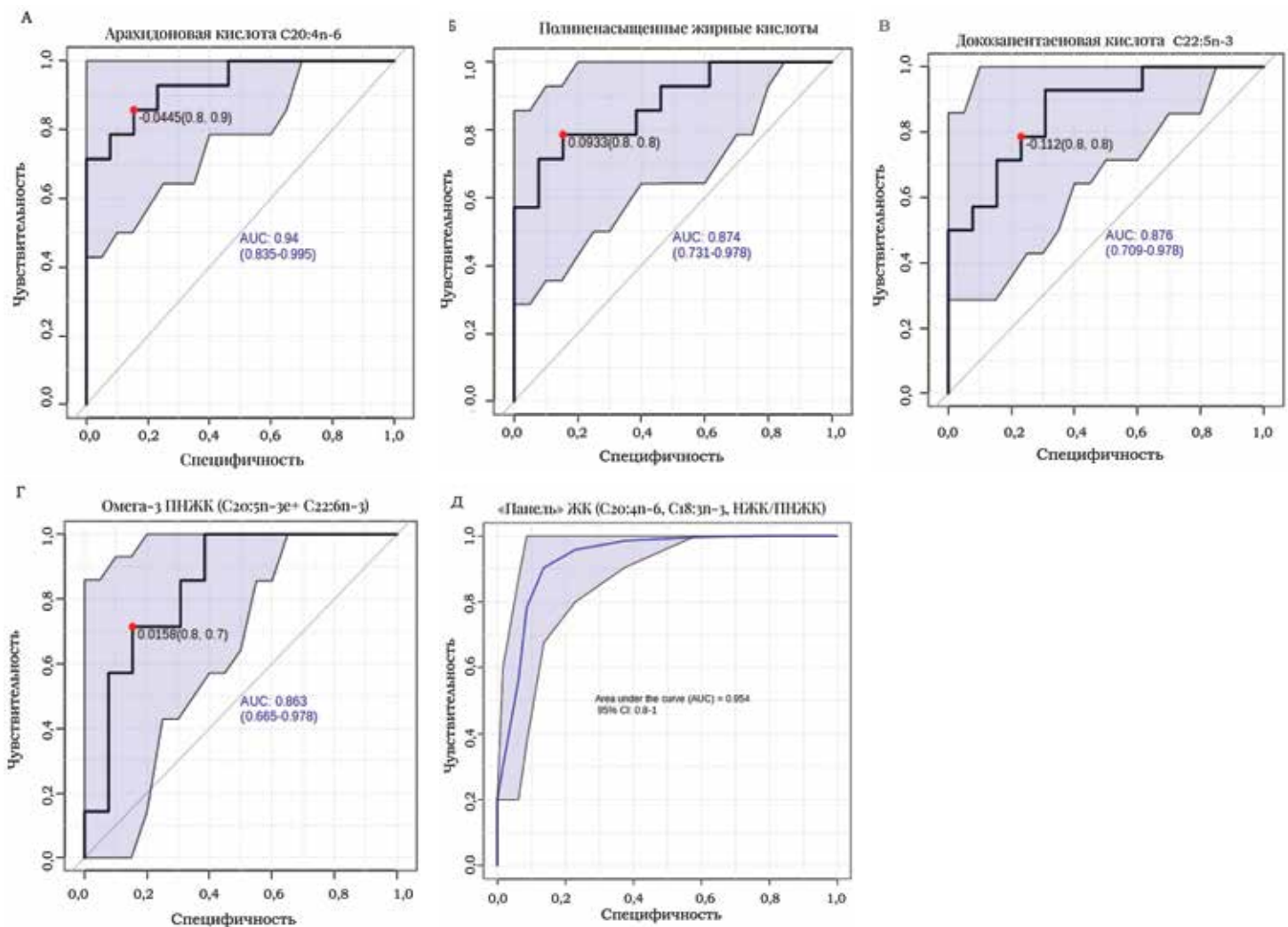


Рис. 5. ROC-кривые с использованием уровней отдельных жирных кислот мембран эритроцитов и их суммарного содержания в различении стеатогепатита и стеатоза у пациентов с АЖБП: А – арахидоновая кислота C20:4n-6 (AUC 0,940; 95% ДИ 0,835–0,995); Б – суммарное содержание ПНЖК (AUC 0,874; 95% ДИ 0,731–0,978); В – докозапентаеновая кислота C22:5n-3 (AUC 0,876; 95% ДИ 0,709–0,978); Г – суммарное содержание (C20:5n-3+ C22:6n-3) (AUC 0,863; 95% ДИ 0,665–0,978); Д – «панель» жирных кислот (C20:4n-6, C18:3n-3, НЖК/ПНЖК) (AUC 0,954; 95% ДИ 0,8–1,0)

Показано, что благоприятное воздействие диетических насыщенных жиров (какао-масла) при АБП было связано с модуляцией печеночной оси SIRT1-SREBP-1 – гистон H3 (сиртуин-стерол, связывающий белок регуляторного элемента-1 – гистон H3), что приводило к подавлению генов, кодирующих липогенные ферменты [29], и индукции адипонектина – гормона адипоцитов, который, как известно, играет благоприятную роль при АБП [30]. Увеличение циркулирующего адипонектина связано с активацией перечня сигнальных путей печени, опосредованных AMP-активируемой протеинкиназой, PPARα и активируемым пролифератором пероксисом рецептором гамма-коактиватора 1-альфа (PGC-1α), что, в свою очередь, приводило к увеличению скорости окисления жирных кислот, профилактике стеатоза печени и снижению активности трансаминаз [30]. Другим недавно выяв-

ленным механизмом влияния липидов на развитие и прогрессирование АБП является ядерный фактор гепатоцитов-4α (HNF4α), главный транскрипционный фактор в регуляции липидного обмена. Сообщалось, что этанол и ненасыщенные жирные кислоты (кукурузное масло), но не насыщенные, приводили к увеличению накопления жира в печени у крыс параллельно со снижением уровней HNF4α. Авторы предположили, что диетические насыщенные ЖК ослабляют вызванное алкоголем накопление липидов в печени, по крайней мере частично, вследствие предотвращения снижения уровня HNF4α [31]. Кроме того, опосредованное этанолом снижение уровня HNF4α в кишечнике было связано с уменьшением содержания белков плотных контактов (TJ) и нарушением целостности кишечного барьера [32]. Нарушение целостности кишечного барьера является одной из нескольких при-



чин алкогольной эндотоксемии – фактором, способствующим развитию и прогрессированию АБП. Уровни мРНК печеночных Толл-подобных рецепторов (TLR 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9) были значительно увеличены по сравнению с контролем в печени животных, получавших ННЖК + этанол, но не в печени группы животных, получавших НЖК + этанол. Одновременно с повреждением печени наблюдалось значительное повышение проницаемости кишечника и повышенная эндотоксемия в ответ на ННЖК + этанол, но не на НЖК + этанол [33]. Воспаление в стенке кишечника положительно коррелировало с вызванным ННЖК + этанол нарушением работы кишечных белков плотных контактов TJs. Кроме того, ННЖК + этанол, но не НЖК + этанол, приводили к изменениям слоя кишечной слизи и антимикробной защиты кишечника [34].

Данные о роли омега-3 ПНЖК при АБП противоречивы. Было показано, что диета, содержащая рыбий жир, особенно рыбий жир американской сельди, способствует тяжелому повреждению печени и воспалению в экспериментальной модели на крысах, получавших этанол [35]. Эти эффекты были объяснены значительно повышенным уровнем печеночного цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) и усиленным перекисным окислением липидов. Исследования *in vitro* показали различный эффект основных омега-3 ПНЖК на поврежденные этанолом гепатоциты, при более значительном их влиянии на липидные рафты [36, 37]. Показано, что эйкозапентаеновая кислота способствовала ремоделированию мембран путем транслокации фосфолипазы C (PLC) в липидные рафты, усиливая окислительный стресс и гибель клеток, вызванную этанолом, которые можно уменьшить витамином E и стабилизаторами мембран [36]. Напротив, докозагексаеновая кислота предотвращала вредное воздействие этанола на гепатоциты, ингибируя перемещение PLC в липидные рафты [37]. Окислительный стресс вызывал перекисное окисление липидов мембран, нарушал функцию митохондрий и снижал антиоксидантную ферментативную активность, что в совокупности приводило к повреждению печени [38]. Докозагексаеновая кислота снижала выраженность алкогольного окислительного стресса в печени путем нормализации избытка мРНК глутатионредуктазы и дефицита мРНК глутатионпероксидазы [39]. Тем не менее в нескольких исследованиях продемонстрировано, что омега-3 ПНЖК (в том числе эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) оказывают позитивное воздействие при АБП [40–42]. Так, у мышей прием рыбьего жира, особенно жира тунца (30% общей калорийности), способствовал уменьшению накопления жира в печени, вызванного однократным введением этанола, по крайней мере частично, вследствие заметного снижения уровня экспрессии стеароил-КоА-десатуразы-1 (SCD-1) в печени и активности SREBP-1 [40]. В другой работе сообщалось, что по сравнению с контрольной группой мышей, получавших только этанол, у животных, получавших высокоочищенную докозагексаеновую кислоту, значительно снизилась индуцированная этанолом активность АЛТ, уровни провоспалительных цитокинов

(интерлейкина-6 и фактор некроза опухоли α) и накопление жира в печени [42]. Это исследование также продемонстрировало, что экспрессия и активность SCD-1 в печени были значительно снижены, а экспрессия гемоксигеназы-1, фермента, повышающего резистентность гепатоцитов, была заметно увеличена у мышей, получавших докозагексаеновую кислоту, по сравнению с контрольными животными [42]. Также показано, что крысы, получавшие диету, дополненную физиологически значимыми концентрациями омега-6 ПНЖК, арахидоновой кислоты (20:4n-6) и омега-3 ПНЖК, докозагексаеновой кислоты в отношении 1 : 1, были защищены от индуцированной приемом этанола жировой дистрофии печени и митохондриальной дисфункции, скорее всего, благодаря снижению окислительного/нитрозативного стресса [41].

По данным S. Kang и соавт., омега-3 ПНЖК и соединение A (CpdA) – селективный агонист рецепторов свободных жирных кислот FFA4 – снизили вызванное этанолом увеличение накопления липидов в гепатоцитах, содержание триглицеридов и уровни АЛТ в сыворотке. Авторы заключили, что n-3 ПНЖК защищают от вызванного этанолом гепатоцеллюлярного стеатоза посредством противовоспалительного действия FFA4 на клетки Купфера [43].

Омега-6 и омега-3 ПНЖК в мембранах клеток конкурируют за перечень ферментов – элонгазы, десатуразы, липоксигеназы, циклооксигеназы, что определяет уровень их производных – простагландинов, лейкотриенов с различными эффектами. При повышенном уровне как омега-6, так и омега-3 ПНЖК у пациентов с выраженной некрвоспалительной активностью, по данным настоящей работы, содержание первых метаболитов омега-6 ПНЖК – простагландинов E_2 и D_2 , тромбксана B_2 , гидропероксизокосатетраеновых кислот, эндоканнабиоидов, липоксинов, промотирующих повреждение гепатоцитов, воспаление [22]. Вероятно, это одна из возможных причин сниженных уровней производных омега-3 ПНЖК – резольвинов E_1 , E_2 , D_{1-4} , протектина D_1 , марезина-1, обладающих протективным эффектом при АЖБП [44].

Сниженные уровни альфа-линоленовой кислоты в нашем исследовании, вероятно, обусловлены повышенной активностью десатураз, что выявлено у пациентов с алкогольной болезнью печени [45]. Избыточный расход альфа-линоленовой кислоты на синтез эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, возможно, обусловлен адаптационными механизмами в условиях систематического действия токсических доз этанола [44].

Повышенной активностью десатураз, в частности stearyl-CoA desaturase-1 (SCD1), возможно, объясняются сниженные уровни пальмитолеиновой C16:1;9, гексадекадиеновой кислот C16:2 n-6, выявленные в настоящей работе и обусловленные их участием в липогенезе *de novo* [46].

Сниженные концентрации пентадекановой кислоты C15:0 у пациентов с алкогольным стеатогепатитом не случайны. В эксперименте на мышах W. Yoo и соавт.



установили, что у животных, получавших диету с добавлением С15:0, установлено снижение уровня АСТ и более низкая инфильтрация печени макрофагами, насыщенными цероидами, по сравнению с мышами, не получавшими пентадекановую ЖК. Это позволило предположить, что дефицит С15:0 способствует повреждению печени при неалкогольном стеатогепатите [47]. Можно также предположить, что при АЖБП также реализуется протективная роль вышеописанной жирной кислоты.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Изучение уровней жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови проведено у небольшой группы пациентов-мужчин. Разделение по степени некрвоспалительной активности в ткани печени осуществлено с помощью косвенного сывороточного теста AshTest, а не на основе данных гистологического исследования при проведении биопсии печени. У пациентов не были оценены особенности диеты, которые могли повлиять на уровни жирных кислот. Тем не менее полученные результаты следует считать перспективными для дальнейших исследований в данном направлении на больших выборках.

Заключение

Уровни арахидоновой кислоты С20:4n-6 ($p=0,000018$), суммарное содержание (С20:5n-3 + С22:6n-3) ($p=0,0027$), суммарное содержание всех омега-3 ПНЖК ($p=0,003$), уровни докозагексаеновой С22:6n-3 ($p=0,0046$), докозапентаеновой С22:5n-3 ($p=0,0054$), докозатетраеновой С22:4n-6 ($p=0,01$), эйкозапентаеновой кислоты С20:5n-3 ($p=0,048$) в мембранах эритроцитов и этой же кислоты в сыворотке крови ($p=0,0015$) оказались статистически значимо выше у пациентов с алкогольным стеатогепатитом. Напротив, концентрации альфа-линоленовой С18:3n-3 ($p=0,0032$), гексадекадиеновой С16:2 n-6 ($p=0,026$), пальмитолеиновой С16:1;9 ($p=0,033$), пентадекановой С15:0 ($p=0,04$), величины отношений НЖК/ПНЖК ($p=0,017$), НЖК/ННЖК ($p=0,029$) были ниже у пациентов с алкогольным стеатогепатитом по сравнению со стеатозом.

Использование уровней отдельных жирных кислот или их суммарного содержания в мембранах эритроцитов обеспечило достаточные уровни диагностической точности в различении степени некрвоспалительной активности у пациентов с АЖБП: арахидоновая кис-

лота С20:4n-6 – AUC 0,940; 95% ДИ 0,835–0,995, чувствительность 85,7%, специфичность 84,6%; суммарное содержание ПНЖК – AUC 0,874; 95% ДИ 0,731–0,978, чувствительность 78,6%, специфичность 84,6%; докозапентаеновая кислота С22:5n-3 – AUC 0,876; 95% ДИ 0,709–0,978, чувствительность 78,6%, специфичность 76,9%; суммарное содержание (С20:5n-3 + С22:6n-3) – AUC 0,863; 95% ДИ 0,665–0,978, чувствительность 71,5%, специфичность 84,6%. Комбинированная «панель», включающая минимальное количество жирных кислот мембран эритроцитов – С20:4n-6, С18:3n-3, НЖК/ПНЖК, обеспечила наиболее высокие уровни диагностической точности – AUC 0,954; 95% ДИ 0,8–1,0, чувствительность 92,7%, специфичность 90,3%. ●

Источник финансирования

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Конфликт интересов

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

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность к.х.н., научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН» А.С. Соколовой за помощь в подготовке образцов для проведения исследования жирных кислот эритроцитов; к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН» М.В. Шапкову за исследование содержания жирных кислот; доценту Медицинского факультета Перельмана, Университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания (США) к.х.н. А.А. Шестову за консультирование и помощь в статистической обработке данных.

Литература

- Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (4): 689.
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V. et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78 (6): 1966–1986.
- Younossi Z., Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1778–85.
- EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J. Hepatol*. 2021; 75 (3): 659–89.
- Kobyliak N., Dynnyk O., Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess alcoholic liver disease. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2016; 11 (3): 175–179.



6. Cusi K., Isaacs S., Barb D. et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the american association for the study of liver diseases (AASLD). *Endocr. Pract.* 2022; 28 (5): 528–562.
7. Uslusoy H.S., Nak S.G., Gülten M., Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (15): 1863–8. DOI: 10.3748/wjg.15.1863.
8. Singal A.K., Bataller R., Ahn J. et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113 (2): 175–194.
9. Thabut D., Naveau S., Charlotte F. et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steatohepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2006; 44 (6): 1175–1185.
10. Moreno C., Mueller S., Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2019; 70 (2): 273–283.
11. Notarnicola M., Osella A.R., Caruso M.G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: focus on new biomarkers and lifestyle interventions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3899.
12. Tarantino G., Citro V. What are the common downstream molecular events between alcoholic and nonalcoholic fatty liver? *Lipids Health Dis.* 2024; 23 (1): 41.
13. You M., Fischer M., Deeg M.A., Crabb D.W. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 29342–29347.
14. Jeon S., Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *J. Lipid Res.* 2020; 61: 470–479.
15. Idalsoaga F., Kulkarni A.V., Mousa O.Y. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Alcohol-Related Liver Disease: Two Intertwined Entities. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 448.
16. You M., Matsumoto M., Pacold C.M. et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology.* 2004; 127: 1798–808.
17. Bays H. Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2014; 16 (5): 409.
18. 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.
19. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021-2022-2023 (10.01.2022) / Утв. Минздравом РФ URL: http://disuria.ru/_ld/12/1219_kr21K70MZ.pdf (дата обращения: 12.05.2024).
20. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И. и др. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии.* 2018; 5 (2): 50–61.
21. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001; 45: 5–32.
22. Kirpich I.A., Miller M.E., Cave M.C. et al. Alcoholic liver disease: update on the role of dietary fat. *Biomolecules.* 2016; 6 (1): 1.
23. Zhong W., Li Q., Xie G. et al. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013; 305 (12): G919–32.
24. Chen P., Torralba M., Tan J. et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology.* 2015; 148 (1): 203–214.e16.
25. Nanji A.A., Zhao S., Sadrzadeh S.M. et al. Markedly enhanced cytochrome P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil-ethanol-fed rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1994; 18 (5): 1280–1285.
26. Nanji A.A., Jokelainen K., Tipoe G.L. et al. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 299 (2): 638–644.
27. Warner J.B., Zirnheld K.H., Hu H. et al. Analysis of alcohol use, consumption of micronutrient and macronutrients, and liver health in the 2017–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2022; 46 (11): 2025–2040.
28. Sadasivam N., Kim Y.J., Radhakrishnan K., Kim D.K. Oxidative stress, genomic integrity, and liver diseases. *Molecules.* 2022; 27 (10): 3159.
29. Chang H.Y., Chen J.R., Chen Y.H. et al. The preliminary results for evaluating cocoa butter's hepatoprotective effects against lipid accumulation and inflammation in adult male rats chronically fed ethanol. *Bioengineering (Basel).* 2022; 9 (10): 526.
30. Wei J., Wang S., Huang J. et al. Network medicine-based analysis of the hepatoprotective effects of *Amomum villosum* Lour. on alcoholic liver disease in rats. *Food Sci. Nutr.* 2024; 12 (5): 3759–3773.
31. Li Q., Zhong W., Qiu Y. et al. Preservation of hepatocyte nuclear factor-4 α contributes to the beneficial effect of dietary medium chain triglyceride on alcohol-induced hepatic lipid dyshomeostasis in rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013; 37 (4): 587–598.
32. Butts M., Sundaram V.L., Murughiyan U. et al. The influence of alcohol consumption on intestinal nutrient absorption: a comprehensive review. *Nutrients.* 2023; 15 (7): 1571.
33. Yoladı F.B., Burmaoğlu E., Palabıyık Ş.S. Experimental in vivo toxicity models for alcohol toxicity. *Eurasian. J. Med.* 2023; 55 (1): 82–90.
34. Jung J.H., Kim S.E., Suk K.T., Kim D.J. Gut microbiota-modulating agents in alcoholic liver disease: Links between host metabolism and gut microbiota. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 913842.
35. Lu Y., Cederbaum A.I. Alcohol upregulation of CYP2A5: role of reactive oxygen species. *React Oxyg Species (Apex).* 2016; 1 (2): 117–130.



36. Aliche-Djoudi F, Podechard N., Chevanne M. et al. Physical and chemical modulation of lipid rafts by a dietary n-3 polyunsaturated fatty acid increases ethanol-induced oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 2018–2030.
37. Aliche-Djoudi F, Podechard N., Collin A. et al. A role for lipid rafts in the protection afforded by docosahexaenoic acid against ethanol toxicity in primary rat hepatocytes. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 60: 286–296.
38. Rolo A.P., Teodoro J.S., Palmeira C.M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (1): 59–69.
39. Feltham B., Louis X., Kapourchali F. et al. A supplementation during prenatal ethanol exposure alters the expression of fetal rat liver genes involved in oxidative stress regulation. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019; 44: 744–750.
40. Wada S., Yamazaki T., Kawano Y. et al. Fish oil fed prior to ethanol administration prevents acute ethanol-induced fatty liver in mice. *J. Hepatol.* 2008; 49 (3): 441–450.
41. Song B.J., Moon K.H., Olsson N.U., Salem N. Jr. Prevention of alcoholic fatty liver and mitochondrial dysfunction in the rat by long-chain polyunsaturated fatty acids. *J. Hepatol.* 2008; 49 (2): 262–273.
42. Huang L.L., Wan J.B., Wang B. et al. Suppression of acute ethanol-induced hepatic steatosis by docosahexaenoic acid is associated with downregulation of stearoyl-CoA desaturase 1 and inflammatory cytokines. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids.* 2013; 88 (5): 347–353.
43. Kang S., Koh J.M., Im D.S. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect against Alcoholic Liver Steatosis by Activating FFA4 in Kupffer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (10): 5476.
44. Serrano M., Rico-Barrio I., Grandes P. The effect of omega-3 fatty acids on alcohol-induced damage. *Front Nutr.* 2023; 10: 1068343.
45. Klepp T.D., Sloan M.E., Soundararajan S. et al. Elevated stearoyl-CoA desaturase 1 activity is associated with alcohol-associated liver disease. *Alcohol.* 2022; 102: 51–57.
46. Lee J.J., Lambert J.E., Hovhannisyany Y. et al. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101 (1): 34–43.
47. Yoo W., Gjuka D., Stevenson H.L. et al. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189965.

Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Biomarkers for Detection of Steatohepatitis in Patients with Alcoholic Fatty Liver Disease

M.V. Kruchinina, PhD^{1,2}, M.F. Osipenko, PhD, Prof², M.V. Parulikova¹, A.A. Gromov, PhD¹, E.V. Kruchinina²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

² Novosibirsk State Medical University

Contact person: Margarita V. Kruchinina, linkruchinina@yandex.ru

The aim of the work was to study the features of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in patients with alcoholic fatty liver disease (AFLD) with different necroinflammatory activity to identify biomarkers of steatohepatitis.

Material and methods. 43 men (48.5 ± 8.1 years) with AFLD with different degrees of necroinflammatory activity according to the AshTest test were examined: Group 1 (n = 23) with minimal activity of A0–1 (steatosis), Group 2 (n = 20) – with pronounced activity of A2–3 (steatohepatitis). The study of the composition of fatty acids (FAs) of erythrocyte membranes and blood serum was carried out using gas chromatography/mass spectrometry (Agilent 7000B, USA).

Results. The levels of arachidonic acid C20:4n-6 (p = 0.000018), total content (C20:5n-3 + C22:6n-3) (p = 0.0027), total content of all omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) (p = 0.003), levels of docosahexaenoic acid C22:6n-3 (p = 0.0046), docosapentaenoic acid C22:5n-3 (p = 0.0054), docosatetraenoic acid C22:4n-6 (p = 0.01), eicosapentaenoic acid C20:5n-3 (p = 0.048) in erythrocyte membranes and the same acid in blood serum (p = 0.0015) were statistically significantly higher in patients with alcoholic steatohepatitis. In contrast, the concentrations of α-linolenic acid C18:3n-3 (p = 0.0032), hexadecadienoic acid C16:2 n-6 (p = 0.026), palmitoleic acid C16:1;9 (p = 0.033), pentadecanoic acid C15:0 (p = 0.04), the SFA/PUFA ratios (p = 0.017), SFA/UFA (p = 0.029) were lower in patients with alcoholic steatohepatitis compared to steatosis. The use of levels of individual FAs or their total content in erythrocyte membranes provided sufficient levels of diagnostic accuracy in distinguishing the degree of necroinflammatory activity in patients with AFLD: arachidonic acid – AUC 0.940, sensitivity 85.7%, specificity 84.6%; total PUFA content – AUC 0.874, sensitivity 78.6%, specificity 84.6%; docosapentaenoic acid – AUC 0.876, sensitivity 78.6%, specificity 76.9%; sum content (C20:5n-3 + C22:6n-3) – AUC 0.863, sensitivity 71.5%, specificity 84.6%. The combined 'panel', including a minimum amount of FAs of erythrocyte membranes – C20:4n-6, C18:3n-3, SFA/PUFA, provided the highest levels of diagnostic accuracy – AUC 0.954; 95% CI 0.8–1.0, sensitivity 92.7%, specificity 90.3%.

Conclusion. FAs of erythrocyte membranes, blood serum should be considered as promising pathogenetically substantiated biomarkers for identifying patients with steatohepatitis in AFLD.

Keywords: alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, diagnostics, fatty acids, erythrocyte membranes, blood serum

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

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента, Москва

⁵ Омский
государственный
медицинский
университет
Минздрава России

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* при различных заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзор

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2,3}, Е.С. Кузнецова¹, Е.Е. Стаувер¹,
К.А. Никольская, к.м.н.^{1,4}, М.В. Чеботарева^{1,4}, И.Н. Войнован, к.м.н.¹,
Н.А. Неясова¹, М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН⁵

Адрес для переписки: Бордин Дмитрий Станиславович, dbordin@mail.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* при различных заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзор. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 24–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-24-33

Инфекция Helicobacter pylori (H. pylori) широко распространена и облигатно приводит к развитию хронического гастрита, который у части пациентов может прогрессировать до рака желудка. В настоящей публикации представлен обзор исследований по распространенности инфекции H. pylori у пациентов с различными заболеваниями пищеварительного тракта и в когортных исследованиях, проведенных в России за период с 1990 по 2023 год. Проведенный анализ продемонстрировал высокую инфицированность H. pylori среди взрослых и детей в 1990-е годы и ее значительное снижение в последние годы.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori, когортные исследования, частота выявления H. pylori.*

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) относится к одной из наиболее распространенных в популяции и ведущим этиологическим фактором хронического гастрита. Длительная персистенция воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка приводит к формированию у части пациентов атрофии, кишечной метаплазии и рака желудка [1–3]. Инфицирование *H. pylori* наиболее часто происходит в детском возрасте с доминирующим фекально-оральным путем передачи бактерии [4–7], что делает необходимым проведение анализа эпидемиологических данных в различных возрастных когортах. В предшествующей работе, представленной авторским коллективом, были описаны результаты

эпидемиологических исследований по распространенности инфекции *H. pylori* в России в целом [8]. Настоящая публикация представляет собой систематический обзор когортных исследований, в которых изучали уровень инфицированности *H. pylori* у лиц с различной патологией, с учетом возрастных характеристик пациентов и их принадлежности к определенным профессиональным сообществам.

Материал и методы

Поиск исследований проводили в электронных базах данных Научной электронной библиотеки eLibrary.ru, научной электронной библиотеки «КиберЛенинка» и в базе данных PubMed.

Для поиска в базах данных использовали следующую комбинацию ключевых слов: распространенность хеликобактерной инфекции – 61 результат, эпидемиология *Helicobacter pylori* – 37 результатов, эпидемиология *H. pylori* – 51 результат, эпидемиология хеликобактерной инфекции – семь результатов, распространенность *H. pylori* – 396 результатов, распространенность *Helicobacter pylori* – 300 результатов. Критериями включения в систематический обзор служили релевантные оригинальные исследования, проведенные на территории Российской Федерации, результаты которых были опубликованы в период с января 1990 г. по декабрь 2023 г. (включительно) в периодических рецензируемых изданиях на русском или английском языках по эпидемиологии инфекции *H. pylori* у ранее не леченных граждан.

В случае обнаружения дублирования результатов (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбирали одну. Если в оригинальной работе были представлены данные как по первичным, так и по ранее леченым от *H. pylori* лицам, в обзор отбирали данные по группе только первичных пациентов.

Два исследователя (К.Е.С. и С.Е.Е.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировали год публикации, дизайн исследования, исследуемую популяцию пациентов. Любые разногласия разрешались консенсусом. В итоговый анализ включено 32 исследования.

Результаты

Поиск по электронным базам данных (eLibrary.ru, cyberleninka.ru и pubmed) выявил исходно более 70 опубликованных работ для последующего анализа. Из них часть была исключена, так как не являлись оригинальными работами (обзоры), другие повторяли ранее опубликованные или представляли часть опубликованного исследования. Для последующего анализа были отобраны 52 оригинальные публикации, которые отвечали критериям систематического обзора. Из этого числа 24 работы были описаны в систематическом обзоре ранее как работы среди групп населения без гастроэнтерологических жалоб и заболеваний органов пищеварения [8]. В данный систематический обзор мы включили 32 работы, в которых оценены распространенность *H. pylori* при заболеваниях органов пищеварения, и их результаты суммированы в табл. 1–5.

Распространенность *H. pylori* у взрослых с диспепсией и язвенной болезнью в Российской Федерации

В результате проведенного поиска и отбора в этот раздел систематического анализа включено 11 работ (табл. 1), в них диагностику *H. pylori* проводили различными методами, включая серологический, ¹³C-уреазный дыхательный тест, анализ кала на антиген *H. pylori*, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) со взятием биоптатов слизистой оболочки желудка и последующим

проведением морфологического исследования и гистобактериоскопии, а также комбинацией различных методов.

В 2006 г. в Москве на базе поликлиники Управления делами Президента [9] проведено исследование с включением 728 пациентов от 23 до 80 лет. Идентификацию возбудителя проводили двумя методами (гистобактериоскопия и быстрый уреазный тест в гастробиоптатах). Все пациенты были разделены на группы в зависимости от результата, полученного в ходе ЭГДС: норма (22 человека), язвенная болезнь 12-перстной кишки (83 человека), язвенная болезнь желудка (17 человек), хронические эрозии (136 человек), острые эрозии (41 пациент), очаговый и атрофический гастрит (159 человек), полипы (12 человек). Частота выявления инфекции *H. pylori* среди всех обследуемых составила 65%, при этом во всех группах, кроме двух, колебания распространенности инфекции составили от 51% при острых эрозиях до 63% при хронических эрозиях. Максимальный уровень инфицированности был установлен среди пациентов с язвенной болезнью (93%), однако также высокий уровень инфицированности (выше, чем в среднем по исследуемым группам) был среди лиц с отсутствием макроскопических видимых изменений при эзофагогастродуоденоскопии (76%).

В 2006–2012 гг. в Забайкальском крае реализовано исследование с включением 469 взрослых пациентов [10]. Всем участникам проводилась ЭГДС с последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка. *H. pylori* был выявлен в 53,73%. Наиболее высокая инфицированность *H. pylori* установлена среди больных городского региона (г. Чита, $p < 0,01$), наименьшая – среди сельских жителей Забайкальского края. Помимо этого, установлены достоверные различия в зависимости от пола с наибольшей распространенностью инфекции у мужчин в сравнении с женщинами.

В ходе проспективного исследования в Казани с включением 905 взрослых пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) показано увеличение доли инфицированных *H. pylori* с 83% в 2007 г. до 94% в 2011 г. [11]. Для обнаружения инфекции использовался метод ЭГДС с последующей гистобактериоскопией.

В 2011 г. в Санкт-Петербурге В.П. Новикова и соавт. при обследовании 152 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 200 здоровых добровольцев выявили инфекцию *H. pylori* с помощью уреазного дыхательного Хелик-теста у 82,2 и 74% лиц соответственно [12].

Позднее, в 2014–2016 гг., Н.В. Захаровой и соавт. было установлено, что среди 3278 пациентов, обратившихся к гастроэнтерологу или терапевту в г. Санкт-Петербурге по поводу имеющих эрадикационную терапию, инфекция *H. pylori* по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста была обнаружена у 50% обследованных [13].

Таблица 1. Сведения о проведенных исследованиях и их результаты по распространенности *H. pylori* среди взрослых пациентов с диспепсией и язвенной болезнью в Российской Федерации

Авторы	Регион	Годы проведения	Количество пациентов и возраст	Метод диагностики	Распространенность <i>H. pylori</i>	Когорта	Ссылка на исследование
Никифоров П.А. и соавт.	Москва (поликлиника УДП)	2006	728 пациентов от 23 до 80 лет	ЭГДС + гистобактериоскопия + быстрый УДТ	65%	Пациенты с язвенной болезнью желудка, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), хроническими/острыми эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки, очаговым/атрофическим гастритом, полипами желудка	[9]
Эйльбарт В.Л. и соавт.	Забайкальский край	2006–2012	469 пациентов	ЭГДС + морфологический метод	53,73% (но результаты сильно менялись в зависимости от ЛПУ – от 29,4 до 85,9%)	Пациенты с язвенной болезнью желудка, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом	[10]
Исаева Г.Ш. и соавт.	Казань	2007–2011	905 пациентов (567 женщин и 338 мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет	ЭГДС + морфологический метод	83% в 2007 г.; 94% в 2011 г.	Пациенты с гастродуоденальными заболеваниями (без уточнения)	[11]
Новикова В.П. и соавт.	Санкт-Петербург	2011	152 пациента с ЯБДК и 200 здоровых добровольцев	Уреазный дыхательный тест – Хелик-тест	Здоровые добровольцы – 74%; пациенты с ЯБДК – 82,2%	Пациенты с ЯБДК	[12]
Захарова Н.В. и соавт.	Санкт-Петербург	2014–2016	3278 пациентов, 18–79 лет	¹³ С-уреазный дыхательный тест	50%	Пациенты с диспепсией	[13]
Котелец С.М. и соавт.	Черкесск	2016	2865 пациентов (18–89 лет) – исследование шести групп – абазины, черкесы, карачаевцы, ногайцы, русские, прочие национальности	Антитела класса IgG к <i>H. pylori</i> (Biohit GastroPanel)	От 67 до 81% среди разных национальностей; абазины 81%, черкесы 76%, карачаевцы 76%, ногайцы 67%, русские 79%, прочие национальности 81%	Пациенты с диспепсией	[14]
Немченко У.М. и соавт.	Иркутск	2017	73 пациента	Кал на антиген <i>H. pylori</i> (иммунохроматографический тест ИХТ ХеликоСтик (NOVAmed, Израиль))	57,6%	Пациенты с патологией ЖКТ (без уточнения)	[15]
Спасова Т.Е. и соавт.	Бурятия	2018	652 взрослых 18–80 лет	Антитела класса IgG (Biohit, Финляндия)	79%	Пациенты с диспепсией	[16]
Хлынова Р.И. и соавт.	Уральский федеральный округ	2018–2022	10 882 пациента от 12 до 91 года	¹³ С-уреазный дыхательный тест	46,9%	Пациенты с диспепсией и бессимптомные пациенты, обратившиеся для прохождения профилактического медицинского осмотра	[17]
Бакулина Н.В. и соавт.	Санкт-Петербург	2015–2023	42 543 первичных пациента	¹³ С-уреазный дыхательный тест	36,1%	Пациенты с патологией ЖКТ (без уточнения)	[18]
Батулина А.Р. и соавт.	Иваново	2022	333 пациента 18–85 лет	Использовали: 1) серологический метод (ИФА, разные коммерческие наборы) – 173 пациента; 2) быстрый уреазный тест (Хелпил) – 279 пациентов; 3) у 119 больных выполнены оба исследования	40,2% (суммарная инфицированность по всем пациентам): 1) в группе только серологического метода – 34,1%; 2) в группе только БУТ – 33,3%; 3) в группе двух методов диагностики – 45,5%	Пациенты с патологией ЖКТ (без уточнения)	[19]

В 2016 г. в Черкесске проведена оценка распространенности *H. pylori* по наличию антител иммуноглобулинов класса G (Ig G) к *H. pylori* (Biohit GastroPanel, Финляндия) среди 2865 пациентов с диспепсией в возрасте от 18 до 89 лет в зависимости от национальности (абазины, черкесы, карачаевцы, ногайцы, русские и пр.) [14]. Уровень инфицированности колебался среди лиц разных национальностей – от минимального (67%) среди ногайцев до максимального

(81%) среди лиц в группе «прочие национальности». В работе У.М. Немченко и соавт., проведенной в 2017 г. в Иркутске с включением 73 взрослых, положительный результат анализа на антиген *H. pylori* в кале методом иммунохроматографии (ИХТ ХеликоСтик (NOVAmed, Израиль)) был у 57,6% [15]. В 2018 г. в Бурятии инфекция *H. pylori* была диагностирована у 79% взрослых пациентов с симптомами диспепсии (n = 652) при исследовании сыворотки

Таблица 2. Сведения о проведенных исследованиях и их результаты по распространенности *H. pylori* среди взрослых пациентов с иной патологией пищеварительного тракта за исключением диспепсии и язвенной болезни

Авторы	Регион	Год проведения	Количество пациентов и возраст	Метод диагностики	Распространенность <i>H. pylori</i>	Когорта	Ссылка на исследование
Сварваль А.В. и соавт.	Санкт-Петербург	2007–2009	643 пациента 20–80 лет	IgG к комплексному антигену <i>H. pylori</i>	1) Суммарно во всех группах – 63,61%; 2) среди относительно здоровых – 55,1%; 3) при онкологии кишечника – 67,16%; 4) при раке желудка – 83,33%	Пациенты с онкологией кишечника, раком желудка, а также контроль – здоровые и доноры крови	[20]
Орешко Л.С. и соавт.	Санкт-Петербург	2010	<ul style="list-style-type: none"> ■ 107 пациентов 18–75 лет (средний возраст 31,3 года) с диагнозом целиакия; ■ 65 пациентов с диагнозом синдром раздраженного кишечника (СРК) 	ЭГДС + быстрый уреазный тест	Среди пациентов с целиакией у 83,8%, среди контрольной группы – пациенты с СРК – 69%	Пациенты с целиакией и СРК	[21]
Ляликowa Ю.В. и соавт.	Владивосток	2012	40 пациентов с диагнозом рак желудка	ПЦР послеоперационного материала	70%	Пациенты с раком желудка	[22]
Герман С.В. и соавт.	Москва и Подмосковье	2019	1487 работающих жителей в возрасте от 21 до 77 лет	Антитела класса IgG методом ИФА	90,6%	Пациенты с метаболическим синдромом	[23]
Понкратова Н.А. и соавт.	Москва	2019	70 пациентов с ВЗК, 111 пациентов группы контроля	ЭГДС + быстрый уреазный тест	<ul style="list-style-type: none"> ■ 52,9% у пациентов с ВЗК; ■ 71,2% в группе контроля 	Пациенты с ВЗК	[24]
Плахова А.О. и соавт.	Тула	2020	119 пациентов с ревматоидным артритом, восемь с болезнью Шегрена и 17 пациентов с СКВ	ЭГДС + быстрый уреазный тест	Пациенты с РА – 81,5%, при синдроме Шегрена – 52,9%, при СКВ – 37,5%	Пациенты ревматологического профиля	[25]

крови на антитела класса IgG (Biohit GastroPanel, Финляндия) [16].

С 2018 по 2022 г. на территории Уральского федерального округа в рамках создания и ведения территориального регистра эрадикационной терапии инициировано и реализовано наблюдательное исследование распространенности инфекции *H. pylori* среди пациентов с симптомами диспепсии и лиц, проходящих профилактический медицинский осмотр [17]. Верификацию *H. pylori* провели у 10 882 пациентов с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста, средняя распространенность инфекции составила 46,9%.

С 2015 по 2023 г. в Санкт-Петербурге проводили обследование взрослых пациентов с патологией верхних отделов ЖКТ с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста [18]. В исследование были включены 50 884 пациента, из них 42 543 ранее не получали эрадикационную терапию. В этой группе распространенность хеликобактерной инфекции составила 36,1%. При динамическом наблюдении отмечено снижение распространенности инфекции на 14,8% – в период с 2015 по 2017 г. и на 3,6% – с 2020 по 2023 г. В 2022 г. в Иваново диагностика инфекции *H. pylori* осуществлена у 333 пациентов [19]. Серологический скрининг проведен 173 пациентам, быстрый уреазный Хелпил-тест в ходе ЭГДС выполнен 279 пациентам, у 119 больных были применены оба исследования. Положительный результат хотя бы одного из методов расценивался как случай инфицирования *H. pylori*. В целом в обследованной группе распространенность *H. pylori* составила 40,2% и не зависела от пола, возраста и социального статуса больных ($p > 0,05$ во всех случаях). Согласно результатам бы-

стро го уреазного теста инфекция выявлена у 33,3% обследованных, серологического – у 34,1%, а в группе, где применялись оба теста, – у 45,5%.

Анализ результатов исследований, где была проведена диагностика инфекции *H. pylori* среди пациентов с патологией верхних отделов ЖКТ, показал, что выявляемость хеликобактерной инфекции была выше в группах больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, чем в группах контроля. Например, в исследовании П.А. Никифорова и соавт. от 2006 г. [9] эта цифра составила 93%, а в 2011 г. в Санкт-Петербурге – 82,2% в сравнении с 74% в группе контроля [12].

Распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов с различными заболеваниями пищеварительного тракта за исключением случаев язвенной болезни и диспепсии

По указанным параметрам в анализ отобрано шесть исследований, опубликованных за период с 1990 по 2023 г. (табл. 2).

В 2007–2009 гг. под руководством А.В. Сварваль изучена инфицированность *H. pylori* у 643 взрослых в возрасте 20–80 лет с различной патологией пищеварительного тракта и лиц группы контроля, проживающих на территории Северо-Западного федерального округа (в том числе в Санкт-Петербурге) [20]. При определении в сыворотке крови IgG к комплексному антигену *H. pylori* распространенность инфекции составила 63,61%. При разделении участников исследования на группы – 67,16; 83,33 и 55,1% среди больных онкологическими заболеваниями кишечника, раком желудка и здоровых лиц соответственно.

Таблица 3. Сведения о проведенных эпидемиологических исследованиях и их результаты по распространенности инфекции *H. pylori* в Российской Федерации среди профессиональных и различных когортных групп

Авторы	Регион	Год проведения	Количество пациентов и возраст	Метод диагностики	Распространенность <i>H. pylori</i>	Когорта	Ссылка на исследование
Филиппова Ю.Н. и соавт.	Северо-Западный ФО	2007	95 пациентов	Метод ПЦР биоптата	85,3%	Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС	[26]
Бакулина Н.В. и соавт.	14 регионов РФ	2017 г.	1154 врачей	¹³ C-уреазный дыхательный тест	1) Среди всех – 59%; 2) до 30 лет – 45,2%; 3) у лиц 51–60 лет – 65,2%	Когорта врачей	[27]
Плавник Р.Г. и соавт.	Москва и Казань	2018	315 медицинских работников от 18 до 76 лет, в Москве – 221, в Казани – 94	¹³ C-уреазный дыхательный тест (Хеликарб)	54,9%	Медицинские работники	[28]
Катчиева П.Х. и соавт.	Карачаево-Черкессия	2018	404 пациента с профессиональными вредностями, 273 пациента без профессиональных вредностей	Антитела к <i>H. pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 74% с профессиональными вредностями; ■ 78% без профессиональных вредностей 	Работники промышленных предприятий, подверженные влиянию профессиональных вредностей	[29]
Лузина Е.В. и соавт.	Чита	2020	70 врачей	Кал на антиген <i>H. pylori</i>	71,4%	Когорта врачей	[30]
Решетников О.В. и соавт.	Чукотка	2018	34 мужчины от 21 до 51 года	ЭГДС+биопсия, гистологический метод (окраска по Гимзе)	77%	Только мужчины	[31]

В 2010 г. также в Санкт-Петербурге Л.С. Орешко и соавт. продемонстрировали, что частота выявления инфекции *H. pylori* с помощью быстрого уреазного теста в ходе ЭГДС среди больных целиакией ($n=107$) достоверно выше, чем в когорте больных СРК ($n=65$), – 83,8% в сравнении с 69% соответственно ($p<0,001$) [21]. В 2012 г. во Владивостоке проведено определение ДНК *H. pylori* в резецированном материале 40 больных с установленным диагнозом рак желудка [22]. Инфекция была обнаружена в 70% случаев. Следует отметить, что данное исследование имеет ограничение, в частности некоторым пациентам в предоперационном периоде назначали антибактериальную терапию для профилактики послеоперационных осложнений, и это могло повлиять на результаты и точность исследования.

В 2019 г. в Москве и Подмосковье при применении серологического метода установлена высокая (90,6%) распространенность *H. pylori* среди 1487 работающих жителей в возрасте от 21 до 77 лет, у которых был диагностирован метаболический синдром [23].

В 2019 г. на предмет хеликобактерной инфекции обследованы 70 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и 111 лиц группы контроля [24]. Всем включенным в исследование проводилась ЭГДС и быстрый уреазный тест. Инфекция *H. pylori* выявлена у 52,9% больных язвенным колитом, что оказалось достоверно ниже по сравнению с группой контроля – 71,2% ($p=0,012$). Связи между инфицированностью *H. pylori* и тяжестью течения ВЗК не было обнаружено ($p=0,157$).

В 2020 г. в Туле проводили диагностику инфекции *H. pylori* у пациентов ревматологического профиля [25]. Под наблюдением исследователей находились 119 пациентов с ревматоидным артритом, 8 – с болезнью Шегрена и 17 – с системной красной волчанкой (СКВ). Инфекция обнаружена у 81,5% пациентов с ревматоидным артритом, у 52,9% – с синдромом Шегрена и у 37,5% – с СКВ.

Оценка инфицированности *H. pylori* среди пациентов с различными заболеваниями, за исключением язвенной болезни и диспепсии, показывает значительную гетерогенность результатов, за исключением ожидаемо высокой частоты выявления *H. pylori* в группе пациентов с раком желудка.

Распространенность инфекции *H. pylori* среди профессиональных и когортных групп

В систематический обзор по данным параметрам включено шесть исследований (табл. 3).

В 2007 г. проведено изучение инфицированности *H. pylori* по обнаружению ДНК бактерии методом ПЦР в гастробиоптатах среди 95 ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Северо-Западном федеральном округе [26]. Инфекция выявлена у 85,3% обследованных. При разделении участников на группы в зависимости от нозологии установлено, что среди пациентов с хроническим гастритом частота обнаружения *H. pylori* составляет 85,3%, с язвенной болезнью желудка – 84,8% и среди всех больных с аденокарциномой желудка (два пациента).

В 2017 г. в ходе массового обследования 1154 врачей в 14 регионах Российской Федерации с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста показана высокая распространенность инфекции *H. pylori* среди врачей (59%) [27]. Среди лиц до 30 лет показатель инфицированности достиг 45,2%, в возрасте 51–60 лет – 65,2%. Из 619 врачей с позитивным статусом в отношении *H. pylori* курс антихеликобактерной терапии прошли только 117 (18,9%) человек, а эффективность эрадикации составила лишь 69,2%.

В когортном исследовании, проведенном в 2018 г. в Москве и Казани, распространенность инфекции *H. pylori*, по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста, в группе из 315 медицинских работников в возрасте от 18 до 76 лет составила 54,9% [28].

Таблица 4. Сведения о проведенных исследованиях и их результаты по распространенности *H. pylori* среди детей с патологией пищеварительного тракта

Авторы	Регион	Год проведения	Количество пациентов и возраст	Метод диагностики	Распространенность <i>H. pylori</i>	Когорта	Ссылка на исследование
<i>Серологический метод диагностики</i>							
Сварваль А.В. и соавт.	Санкт-Петербург	2007–2011	378 пациентов до 19 лет включительно	IgG к комплексному антигену <i>H. pylori</i>	40,48%	Дети с гастроэнтерологической патологией	[32]
<i>ЭГДС+морфологический метод диагностики или ПЦР</i>							
Ляликова Ю.В. и соавт.	Владивосток	2012	<ul style="list-style-type: none"> ■ 135 детей в возрасте от 7 до 17 лет: первая группа – 115 детей; ■ вторая группа – 20 детей из семей, где были случаи рака желудка 	ЭГДС + ПЦР биоптата	В первой группе 53%; во второй группе 85%	Дети с гастроэнтерологической патологией + группа детей из семей с раком желудка	[22]
Манчук В.Т. и соавт.	Эвенкия	2012	<ul style="list-style-type: none"> ■ 7–17 лет; ■ 90 – коренные жители (эвенки); ■ 91 – европеоиды 	ЭГДС + морфологический метод диагностики	86,3% эвенков, 75,9% европеоидов	Дети с гастроэнтерологической патологией	[33]
Поливанова Т.В. и соавт.	Тыва и Эвенкия	2014	Школьники (7–17 лет) с диспепсией: 90 тувинцев и 80 эвенков	ЭГДС + морфологический метод диагностики	86,3% эвенки, 65,5% тувинцы	Дети с гастроэнтерологической патологией	[34]
Поливанова Т.В. и соавт.	Республика Тыва	2020	Школьники с гастроэнтерологическими жалобами: 270 пациентов 7–17 лет	ЭГДС + морфологический метод диагностики	55,9%	Дети с гастроэнтерологической патологией	[35]
<i>Уреазный дыхательный тест</i>							
Вавилов А.М. и соавт.	Кемерово	2003–2007	357 подростков в возрасте 15–17 лет	Дыхательный Хелик-тест	70%	Дети с гастроэнтерологической патологией	[36]
Исаева Г.Ш. и соавт.	Казань	2007–2011	68 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет	дыхательный Хелик-тест (АМА, г. Санкт-Петербург)	в группе 7–10 лет 78,94%, 11–14 лет – 88,23%, 15–17 лет – 93,75%. Всего инфицировано 91,17%	Дети с гастроэнтерологической патологией	[11]
<i>Использование других или нескольких методов диагностики <i>H. pylori</i></i>							
Кораблева Э.В.	Дальний Восток (Владивосток)	2004–2009	2100 детей 3–18 лет	1) IgG и IgA антитела к <i>H. pylori</i> ; 2) быстрый уреазный тест биоптата; 3) 13С-УДТ; 4) морфологический метод (окраска по Гимзе)	54,8%		[37]
Глотова О.М.	Чита	2007–2008	60 больных хроническим гастродуоденитом в возрасте 8–17 лет	ЭГДС + морфологическое исследование биоптата (окраска по Граму) + ИФА – антитела к <i>H. pylori</i>	70%	Дети с гастроэнтерологической патологией	[38]
Плахова А.О. и соавт.	Тула	2018	373 пациента	Быстрый уреазный тест, дыхательный уреазный тест, бактериологический метод	60,85%	Дети с гастроэнтерологической патологией	[39]

В 2018 г. в Карачаево-Черкессии не было получено достоверных различий по частоте выявления инфекции *H. pylori* серологическим методом среди работников промышленных предприятий, подверженных влиянию профессиональных вредностей (404 работника) и не имеющих таковых (273 работника) – 74 и 78% соответственно [29].

В когортном исследовании (2020) с участием 70 врачей г. Читы антиген *H. pylori* в кале обнаружен у 71,4% из них [30]. Инфицированность среди мужчин составила 73,3%, среди женщин – 70,9%; у лиц младше 39 лет – 75%, в возрасте 40–59 лет – у 72,7%, старше 60 лет – у 64,7%. Врачи-гастроэнтерологи были инфицированы в 63% случаев, терапевты – в 70,6%, педиатры – в 72,7%, хирурги – в 80%, узкие специалисты – в 90% случаев. При наличии инфекции *H. pylori* 81,6% обследованных при расспросе предъявляли жалобы со стороны органов пищеварения, также они в три раза чаще имели отягощенную наследственность в отношении рака желудка.

По данным работы О.В. Решетникова с соавт. с участием 34 мужчин – жителей Чукотского автономного округа в возрасте от 21 до 51 года, которым выполняли ЭГДС с гистобактериоскопией биоптатов (окраска по Гимзе), инфекция *H. pylori* была выявлена в 77% случаев [31].

Анализ представленных данных свидетельствует о более высокой распространенности инфекции

H. pylori по сравнению с общепопуляционной среди врачей и иных медицинских работников.

Распространенность инфекции *H. pylori* среди детей с патологией пищеварительного тракта

В анализ по данному показателю включено 11 исследований, удовлетворяющих критериям включения (табл. 4).

В 2007–2011 гг. в ходе проведения серологического скрининга в группе 378 детей с патологией ЖКТ в возрасте до 19 лет включительно в Санкт-Петербурге инфекция *H. pylori* обнаружена у 40,48% из них [32].

Во Владивостоке в 2012 г. обследовано 135 детей в возрасте от 7 до 17 лет с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ и 40 взрослых пациентов с раком желудка [33]. Все участники были разделены на три группы: первую составили 115 детей с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки; вторую – 20 детей из семей с отягощенным анамнезом по раку желудка и имеющих в анамнезе патологию органов пищеварения; третью группу – 40 пациентов с раком желудка (эта группа была описана в публикации ранее). Всем проводили ЭГДС и исследование ДНК *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка методом ПЦР. В первой группе *H. pylori* обнаружена у 53% детей, во второй – у 85%. Таким образом, распространенность инфекции *H. pylori* у детей с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка оказалось существенно выше. В 2012 г. в Эвенкии [33] проведено сравнительное исследование по распространенности инфекции *H. pylori* среди детей коренных жителей (эвенки, $n=90$) и детей пришлого населения (европеоиды, $n=91$) с жалобами со стороны ЖКТ. Репрезентативные выборки были сформированы после клинического обследования и анкетирования 1503 школьников. Всем лицам с гастроинтестинальными симптомами выполняли ЭГДС и морфологическую диагностику *H. pylori* в гастробиоптатах. Инфекция была выявлена у 86,3% эвенков и 75,9% европеоидов. Несколько позже (2014) эта же группа авторов в Тыве и Эвенкии повторили свою работу по оценке инфицированности детей различных национальностей, для чего отобрали 90 тувинцев и 80 эвенков из 857 школьников в возрасте 7–17 лет [34]. Распространенность *H. pylori* среди эвенков составила 86,3%, а среди тувинцев – 65,5%. В 2020 г. в Республике Тыва вновь обследовано 270 детей школьников в возрасте 7–17 лет с симптомами диспепсии, из которых у 55,9% обнаружена инфекция *H. pylori* [35]. Таким образом, за восьмилетний период в регионе произошло значимое снижение распространенности инфекции – с 86,3 и 75,9% (в разных группах обследуемых) в 2012 г. до 55,9% в 2020 г.

Далее представлен анализ работ, в которых изучение инфицированности детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта осуществляли с помощью уреазного дыхательного Хелик-теста. С 2003 по 2007 г. в Кемерово обследовано 357 подростков в возрасте 15–17 лет, инфекция диагностирована у 70% из них [36]. В Казани с 2007 по 2011 г. в группе детей

7–10 лет *H. pylori* обнаружена у 78,94%, в группе 11–14 лет – у 88,23%, в группе 15–17 лет – у 93,75% случаев. Всего оказалось инфицировано 91,17% детей [11].

Ниже представлены исследования, в которых диагностика инфекции *H. pylori* у детей с гастроэнтерологическими жалобами проводилась разными методами. За период 2004–2009 гг. во Владивостоке в рамках диссертационной работы Э.В. Кораблевой изучена распространенность *H. pylori* среди 2100 детей в возрасте от 3 до 18 лет [37]. Диагностику инфекции осуществляли четырьмя методами – серологическим (IgG и IgA антитела к *H. pylori*), быстрым уреазным тестом биоптата, ^{13}C -уреазным дыхательным тестом, гистобактериоскопией (окраска по Гимзе). В ходе работы было установлено, что на территории региона Дальневосточного федерального округа инфицированность детей хеликобактерной инфекцией составляет 54,8% случаев.

В 2007–2008 гг. в Чите среди 60 детей в возрасте 8–17 лет, находящихся под наблюдением на базе областного консультативно-диагностического центра для детей г. Читы, которым выполнялись ЭГДС с прицельной биопсией и последующим гистологическим исследованием биоптата (окраска по Граму), а также серологическое обследование методом ИФА на антитела к *H. pylori*, установлено, что у большинства детей (70%) хронический гастрит и дуоденит ассоциированы с *H. pylori* [38].

В 2018 г. в Туле проводилось обследование 373 детей с гастроэнтерологической патологией на наличие инфекции одним из следующих методов: быстрый уреазный тест, дыхательный уреазный тест, бактериологический метод [39]. В ходе исследования бактерия обнаружена у 227 пациентов (60,85%).

Анализ эпидемиологических исследований среди детей с патологией верхних отделов ЖКТ показал, что распространенность инфекции *H. pylori* в данной когорте выше, чем в общей популяции. Вместе с тем, как и по эпидемиологическим исследованиям во взрослой популяции, прослеживается положительная динамика в виде снижения распространенности инфекции *H. pylori* за последние 20 лет. Стоит отметить также, что на полученные результаты большое влияние оказывает используемый метод диагностики.

В завершение нашего систематического обзора представлены результаты когортного исследования детей врачей-гастроэнтерологов в Чите под руководством В.А. Щербак (2021) [40]. Для идентификации инфекции использовали анализ на антиген *H. pylori* в кале (иммунохроматографический метод). Всего в исследование были включены 21 ребенок и 19 родителей, *H. pylori* была обнаружена у 28,6% детей (табл. 5). Возраст самого младшего из инфицированных – 10 лет. У 83,3% из числа *H. pylori*-позитивных детей один из родителей также имел положительный результат анализа на антиген *H. pylori* в кале. Данные сведения подтверждают, что большая часть взрослого населения инфицируется еще в детском возрасте, и немаловажную роль занимают внутрисемейные резервуары инфекции.

Таблица 5. Сведения о проведенных когортных исследованиях и их результаты по распространенности инфекции *H. pylori* среди детей

Авторы	Регион	Год проведения	Количество пациентов и возраст	Метод диагностики	Распространенность <i>H. pylori</i>	Когорта	Ссылка на исследование
Щербак В.А. и соавт.	Чита	2021	21 ребенок	Кал на антиген <i>H. pylori</i> (иммунохроматографический метод)	28,6%	Дети врачей-гастроэнтерологов	[40]

Распространенность инфекции *H. pylori* в г. Москве

С июня 2022 г. по настоящее время в МНКЦ им. А.С. Логинова проводится эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве (грант АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение № 0903-1/22 от 21 марта 2022 г.). В исследовании принимают участие взрослые от 18 до 80 лет, которые подписали добровольное информированное согласие. В исследование были включены лица, которые ранее не лечились от *H. pylori*, не переносили операций на желудке и которые за предыдущий месяц не принимали антибактериальные препараты, препараты висмута и антисекреторные препараты в течение 14 дней до исследования, что могло бы повлиять на результаты.

Всего планируется включить в исследование 5121 граждан. К настоящему моменту проведен анализ данных обследования 3502 респондентов. Всем был проведен ¹³C-уреазный дыхательный тест (тест-набор Хеликарб). Результаты теста, полученные с применением инфракрасной спектрометрии (IR Force-200, Richen Force, КНР), оценивали по количественной характеристике: отрицательный – DOB < 4%, положительный – DOB ≥ 4%.

Средняя распространенность инфекции *H. pylori* составила 37,06%. Распространенность инфекции возрастала с возрастом: от 18 до 25 лет – 24,34% у мужчин, 24,70% у женщин; от 26 до 35 лет – 31,42% у мужчин, 28,08% у женщин; от 36 до 45 лет – 44,04% у мужчин, 37,76% у женщин; от 46 до 55 лет – 45,45% у мужчин, 40,61% у женщин; 56–65 лет – 45,08% у мужчин, 40,73% у женщин; старше 65 лет – 35,25% у мужчин и 34,56% у женщин. Максимальная распространенность отмечена в возрастной группе 46–55 лет с последующим снижением в возрастной группе старше 65 лет ($\chi^2 = 6,635$; $p < 0,01$).

Заключение

В ходе анализа 32 работ по распространенности инфекции *H. pylori* в Российской Федерации среди взрослых и детей с гастроэнтерологической патологией и когортных групп пациентов за период публикации

с января 1990 г. по декабрь 2023 г. отмечаются следующие тенденции:

- выявлена высокая распространенность инфекции *H. pylori* на территории Российской Федерации как среди взрослого, так и детского населения;
- результаты исследований гетерогенны, зависят от когорты, временного интервала проведения исследования, региона и метода диагностики;
- при оценке распространенности инфекции *H. pylori* с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста отмечены более низкие цифры, чем при серологическом исследовании, что связано с большей специфичностью дыхательного теста для выявления протекающей инфекции;
- распространенность инфекции у взрослых выше, чем в детской популяции, во все исследуемые временные интервалы, что, видимо, связано с худшими социально-гигиеническими условиями старшего поколения в детском возрасте;
- уровень инфицированности различается у лиц с различной патологией, при этом наличие синдрома диспепсии ассоциировано с максимальной вероятностью обнаружения инфекта.

Проведенные эпидемиологические и когортные исследования демонстрируют высокую распространенность хеликобактерной инфекции в нашей стране. При этом ее распространенность снижается. Важно подчеркнуть, что во всех случаях *H. pylori* вызывает гастрит, который в настоящее время рассматривается как предраковое заболевание [42]. Риск развития опухоли зависит от таких факторов, как этиология и стадия заболевания [3, 43, 44]. Необходимы дальнейшие усилия по разработке эффективной стратегии по снижению распространенности *H. pylori*, особенно у детей и подростков, с целью профилактики развития язвенной болезни и рака желудка. ☉

Источник финансирования

Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве» (соглашение № 0903-1/22 от 21 марта 2022 г.).

Литература

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European helicobacter and microbiota study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 71: 1724–1762.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (6): 72–93.

3. 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.
4. 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): 420–429.
5. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. *Helicobacter pylori*: клиническое значение и принципы диагностики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022; 11 (1): 119–129.
6. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024; 166 (4): 605–619.
7. Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В. и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (6): 7–19.
8. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е. и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024; 8 (5): 260–267.
9. Никифоров П.А., Базарова М.Л., Зверков И.В., Ниценко А.Ю. Сравнительная оценка распространенности инфекции *Helicobacter pylori*, по данным эндоскопического и морфологического исследований и динамического наблюдения. *Альманах клинической медицины*. 2006; 14: 82–87.
10. Эйльбарт В.Л., Галустян А.Н., Акимов А.А. Распространенность хеликобактерной инфекции у больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Забайкальском крае. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4 (1): 241–244.
11. Исаева Г.Ш., Бурханов Р.Р., Ефимова Н.Г., Селькова Е.П. Мониторинг *Helicobacter pylori* инфекции в Казани. *Фундаментальные исследования*. 2012; 12 (2): 270–273.
12. Новикова В.П., Цех О.М., Барышникова Н.В., Смирнова А.С. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Санкт-Петербурга. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011; 2 (3): М68–М68а.
13. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2016; S5: 33–39.
14. Котелевец С.М., Галева З.М., Каракотова З.Б., Тебуева М.А. Гендерные популяционные различия в распространенности инфекции *Helicobacter pylori* среди разных этнических групп. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9 (2): 124–128.
15. Немченко У.М., Савелькаева М.В., Иванова Е.И. и др. Особенности распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в разных возрастных группах детей г. Иркутска. *Журнал инфектологии*. 2017; 9 (S2): 57.
16. Спасова Т.Е., Найданова Э.Г., Григорьева Е.В. Распространенность инфекции *H. pylori* и морфофункциональное состояние желудка у жителей Республики Бурятия. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2018; 3: 123–126.
17. Хлынова Р.И., Хромцова О.М., Хлынов И.Б. и др. Результаты исследования распространенности *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний в Уральском федеральном округе. *Уральский медицинский журнал*. 2023; 22 (5): 14–22.
18. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В. и др. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* с 2015 по 2023 год. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023; 15 (3): 41–51.
19. Багулина А.Р., Данилова М.Ю., Дугаева А.А., Аркин О.Б. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди взрослых пациентов гастроэнтерологического профиля. *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием*. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2022.
20. Сварваль А.В., Жебрун А.Б. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 4: 84–88.
21. Орешко Л.С., Балагаева М.С. Особенности инфекции *Helicobacter pylori* у больных целиакией. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2010; 4: 9–15.
22. Лялик Ю.В., Мирошниченко В.А., Тищенко Н.М. и др. Распространенность генотипов *VacA* и *CagA Helicobacter pylori* у детей и взрослых города Владивостока. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 4: 77.
23. Герман С.В., Модестова А.В., Зыкова И.Е., Никитин И.Г. Существует ли связь пилорической хеликобактерной инфекции с метаболическими нарушениями? *Российский медицинский журнал*. 2019; 25 (4): 210–214.
24. Понкратова Н.А., Павлов П.В., Шифрин О.С. Распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка и инфекции *Helicobacter pylori* у больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (3): 74–80.
25. Плахова А.О., Сороцкая В.Н. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта среди пациентов с различными ревматическими заболеваниями г. Тулы. *Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19: сборник научных статей. Часть II*. Тула: Тульский государственный университет, 2020.
26. Филиппова Ю.Н., Неронова Е.Г., Ильчишина Т.А. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции при различных видах гастродуоденальной патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2008; 3: 15–19.
27. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 12 (148): 20–24.

28. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность *H. pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (1): 76а–76.
29. Катчиева П.Х., Котелевец С.М. Влияние производственных вредностей на распространенность *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018; 15 (1): 132–135.
30. Лузина Е.В., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В. и др. Читинский опыт программы Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов «Медики без хеликобактериоза». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 3 (175): 34–46.
31. Решетников О.В., Курилович С.А., Холмогорцев М.В., Пыклик О.А. *Helicobacter pylori* у мужского взрослого населения Чукотки: распространенность, клинические особенности. Здоровье коренного и пришлого населения Чукотского автономного округа: В двух томах. Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН. Том I, II. Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2018.
32. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007–2011 гг. Инфекция и иммунитет. 2012; 2 (4): 741–746.
33. Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Вшивиков В.А., Гочарова М.В. Клинико-морфологические особенности гастрита у школьников Эвенки в этнических популяциях. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2 (84): ч. 1.
34. Поливанова Т.В., Пуликов А.С., Манчук В.Т., Вшивков В.А. Распространенность *Helicobacter pylori* и характеристика ассоциированного с инфекцией гастрита у детей коренных жителей Тывы и Эвенки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 11 (3): 469–471.
35. Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Семейные факторы и инфицирование *Helicobacter pylori* школьников Республики Тыва с высокой распространенностью рака желудка. Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (3): 165–170.
36. Вавилов А.М., Вавилова В.П., Ильина Н.А., Нечаева И.А. Распространенность *Helicobacter pylori* инфекции у подростков и возможности повышения эффективности ее лечения. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (5): 53–56.
37. Кораблева Э.В. Клинико-эпидемиологические особенности *Helicobacter pylori* инфекции у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2010.
38. Глотова О.М. Частота встречаемости и особенности течения гастродуоденитов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, у школьников г. Читы. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2009; 4 (68): 13–16.
39. Плахова А.О. *Helicobacter pylori* среди детей и подростков с хроническими гастродуоденальными заболеваниями в городе Туле. Медико-биологические технологии в клинике. Тула: ООО «ТППО», 2018.
40. Щербак В.А., Лузина Е.В., Рожкова Н.Г. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в семьях врачей-гастроэнтерологов. Сибирское медицинское обозрение. 2023; 2 (140): 83–89.
41. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. Diagnostics (Basel). 2021; 11 (8): 1458.
42. Bordin D., Livzan M. History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. World J. Gastroenterol. 2024; 30 (13): 1851–1858.
43. 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. DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70.
44. 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.

Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Various Diseases and Cohort Studies Conducted in the Russian Federation from 1990 to 2023: a Systematic Review

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, E.S. Kuznetsova¹, E.E. Stouwer¹, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,4}, M.V. Chebotareva^{1,4}, I.N. Voinovan, Ph.D¹, N.A. Neyasova¹, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS⁵

Contact person: Dmitry S. Bordin, dbordin@mail.ru

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

⁵ Omsk State Medical University

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is widespread and inevitably leads to the development of chronic gastritis, which in some patients can progress to gastric cancer. This publication provides an overview of studies on the prevalence of *H. pylori* infection in patients with various gastrointestinal diseases and in cohort studies conducted in Russia for the period from 1990 to 2023. The analysis demonstrated a high incidence of *H. pylori* infection among adults and children in the 1990s and its significant decrease in recent years.

Keywords: *Helicobacter pylori*, cohort studies, *H. pylori* detection rate

Роль жирных кислот в патогенезе, диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск

² Новосибирский государственный медицинский университет

М.В. Кручинина, д.м.н.^{1,2}, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.²,
И.О. Светлова, к.м.н.^{1,2}, А.И. Валуйских¹, Е.Ю. Валуйских, к.м.н.²

Адрес для переписки: Маргарита Витальевна Кручинина, kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Светлова И.О. и др. Роль жирных кислот в патогенезе, диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 34–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-34-42

Цель обзора – анализ роли различных классов жирных кислот в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в качестве биомаркеров ВЗК и возможностей их использования для лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК).

Материал и методы. Проведен поиск с использованием ключевых слов в текстовых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам последних 10 лет материалов о роли жирных кислот различных классов в патогенезе ВЗК, использовании их как биомаркеров ВЗК, возможных терапевтических воздействиях.

Результаты. Установлено, что жирные кислоты, как незаменимые пищевые компоненты, оказывают противовоспалительное, иммунорегулирующее, модулирующее кишечную микробиоту и поддерживающее кишечный барьер действие при патологических процессах ВЗК. Однако механизмы действия специфических жирных кислот, таких как средне- и очень длинноцепочечные, при ВЗК требуют дальнейшего уточнения. При проведении анализа эпидемиологических исследований по изучению влияния жирных кислот на ВЗК выявлены несоответствия между результатами ряда из них, а также между результатами экспериментов на животных. Доступность фактических данных, полученных в крупномасштабных когортах и рандомизированных контролируемых исследованиях, ограничена, и перенесение результатов с моделей на животных на популяции людей сопряжено с трудностями. Представлены результаты исследований, в которых разные классы жирных кислот используются как биомаркеры активности заболевания, предикторы осложненного течения, развития обострения, а также в целях дифференциальной диагностики ВЗК. В развитии ВЗК значительную роль играют генетика и факторы окружающей среды, что проявляется в различной чувствительности к жирным кислотам или липидным медиаторам в зависимости от генотипа. В соответствии с диетическими рекомендациями и дополнительными диетическими стратегиями жирные кислоты могут служить дополнительными терапевтическими средствами при лечении ВЗК.

Заключение. Дальнейшее изучение жирных кислот при ВЗК перспективно как с точки зрения уточнения патогенеза заболеваний, так и с позиции возможных маркеров для диагностики и дополнительных возможностей в терапии.

Ключевые слова: жирные кислоты, воспалительные заболевания кишечника, патогенез, биомаркеры, диагностика, диетические воздействия

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические воспалительные заболевания преимущественно кишечника, характеризующиеся нарушением барьера слизистой оболочки кишечника, дисбиозом и нарушением иммунной регуляции. К основным ВЗК относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). В патогенезе ВЗК значительную роль играют генетическая предрасположенность и многочисленные факторы окружающей среды [1]. Нарастает число свидетельств о том, что «западный» рацион питания с высоким содержанием жиров тесно связан с риском возникновения и прогрессирования ВЗК [2]. Это может быть обусловлено воздействием жирных кислот (ЖК), являющихся важными компонентами пищевых и эндогенных липидов, на регуляцию воспаления, слизистый барьер и кишечную микробиоту.

ЖК – это класс молекул, состоящих из углеводородных цепочек разной длины и степени десатурации. По длине углеводной цепи ЖК подразделяются на короткоцепочечные (SCFA/КЦЖК), среднецепочечные (MCFA/СЦЖК), длинноцепочечные (LCFA/ДЦЖК) и ЖК с очень длинной цепью (VLCFA/ЖКОДЦ) [3]. ДЦЖК и ЖКОДЦ в основном поступают в организм с пищей, в то время как КЦЖК образуются в результате преобразования не перевариваемых ферментами макроорганизма пищевых веществ специфическими бактериями кишечника. Известно противовоспалительное действие представителей ДЦЖК – Омега-3-ненасыщенных ЖК, в то же время омега-6-ненасыщенные ЖК являются провоспалительными агентами [4–6]. КЦЖК поддерживают слизистый барьер и регулируют иммунитет. Полиненасыщенные ЖК обладают противовоспалительным действием [6], жирные кислоты омега-6 участвуют в патогенезе ВЗК [7].

Сведения о формах и количестве ЖК и липидных медиаторов для улучшения состояния пациентов с ВЗК ограничены, а научно обоснованные диетические рекомендации относительно скудны.

Цель обзора – анализ роли различных классов жирных кислот в патогенезе ВЗК в качестве биомаркеров ВЗК и возможностей их использования для лечения ЯК и БК.

Короткоцепочечные жирные кислоты

КЦЖК (масляная, уксусная и пропионовая кислоты) обеспечивают питание эпителия слизистой оболочки кишечника и оказывают мощное противовоспалительное действие через регуляцию иммунных функций [8]. Пищевые волокна служат субстратом для производства КЦЖК кишечной микробиотой [9, 10]. КЦЖК проявляют свои физиологические эффекты, действуя как лиганды для рецепторов, связанных с G-белком [11]. Данные популяционных исследований свидетельствуют о более низких уровнях изобутиловой, масляной, пропионовой и уксусной кислот у пациентов с ВЗК в стадии обострения [12].

При БК состав кишечной микробиоты претерпевает выраженные изменения, включая утрату бактерий, вырабатывающих КЦЖК, – *Roseburia*, *Eubacterium*,

Subdoligranulum и *Ruminococcus* [13]. Сниженная способность синтезировать бутират при БК была более выраженной, чем при ЯК, вероятно, вследствие недостаточного потребления пищевых волокон [14] и уменьшения количества бутиратпродуцирующих бактерий. У повторно оперированных пациентов с БК по сравнению с пациентами, впервые подвергшимися хирургическому вмешательству, наблюдалось значительное снижение уровней циклогексановой кислоты, 2-метилмасляной кислоты и изобутиловой кислоты [15], у пациентов с БК наблюдался более низкий уровень бактерий, продуцирующих бутират [16]. А. Kiasat и соавт. показали, что изменения концентрации КЦЖК в плазме не отличаются при БК и ЯК [17].

КЦЖК, прежде всего бутират, обладают противовоспалительными свойствами при ВЗК. Воздействуя на рецепторы GPR43 и GPR109a, бутират эффективно подавляет развитие ВЗК [18], а увеличение его концентрации снижает экспрессию генов, связанных с воспалением, при ЯК [19]. Активация инфламмосомного сенсора Nlrp1 запускает синтез интерлейкина (ИЛ)-18, который подавляет полезные свойства бактерий, продуцирующих бутират, усугубляя воспаление при ЯК [20]. Профилактический прием бутирата может обратить вспять снижение активности цитохрома P450 2A5 [21]. Добавление в пищу ацетата снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α)), одновременно повышая уровень фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1 α), и муцина-2 в клетках эпителия при ЯК [22].

Дендритные клетки, подвергшиеся воздействию бутирата, могут индуцировать дифференцировку наивных Т-клеток в Treg-клетки, экспрессирующие белок Forkhead box P3 (Foxp3) [23]. КЦЖК могут напрямую усиливать экспрессию Foxp3 путем активации GPR43 на поверхности Т-клеток [23]. Основные производители бутирата – бактерии вида *Faecalibacterium prausnitzii* стимулируют экспрессию Foxp3 путем ингибирования гена *HDAC1*, при этом нарушается путь ИЛ-6/STAT3/ИЛ-17 и восстанавливается равновесное состояние Treg/Th17 [24]. Введение комбинации пробиотиков, включающей *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus* и *Bifidobacterium breve*, линии мышей SAMP1/YitFc приводило к повышению уровней КЦЖК и изменениям экспрессии генов, участвующих в развитии В-клеток памяти и Т-клеточной инфильтрации [25]. Замедленное высвобождение бутирата усиливает присутствие регуляторных Т-клеток [26]. Уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, не связано со снижением концентрации бутирата в стуле, но повышение уровня ФНО α уменьшает реакцию эпителиальных клеток кишечника на бутират [27]. Измененный ответ на бутират при активном ЯК может быть связан с изменением паттерна экспрессии генов [28], что может дать новые идеи для расширения сферы применения КЦЖК.

Уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, включая *Clostridium coccoides* / *Eubacterium rectale*, *C. leptum* и *F. prausnitzii* в просвете кишечника, а также *Roseburia* spp. в слизистой оболочке, вы-

явлено у пациентов с ЯК [29]. Численность бактерий *Lachnospiraceae* значительно уменьшалась при ЯК [30]. Апигенин смягчает симптомы колита, вызванного декстрансульфатом натрия, регулируя количество бактерий *Akkermansia*, *Turicibacter*, *Klebsiella*, *Romboutsia* [31]. *Paraclostridium bifermentans* усугубляет симптомы ЯК, потенциально связанные со снижением уровня КЦЖК [32]. Изменение спектра кишечной микробиоты у пациентов с ЯК может стимулировать возникновение рака вследствие активации Т-хелперов первого типа и 17 цитокинов [33].

Бутират уменьшает повреждение кишечного барьера, индуцированное *C. difficile* [34], регулирует аутофагию эпителиальных клеток кишечника [35], модулирует плотные контакты [36] вследствие ингибирования пролилгидроксилазы HIF [37], активирует рецепторы эпидермального фактора роста (РЭФР/EGFR) [38]. Ацетат поддерживал эпителиальный барьер и снижал уровни провоспалительных факторов (ИЛ-8 и ФНО α) [22]. Пропионат усиливал экспрессию белков плотных контактов: белка zonula occludens-1 (ZO-1) и окклюдина, которые оказывали противовоспалительное действие вследствие ингибирования макрофагов, усиления регуляции молекул адгезии [39].

Комбинация *F. prausnitzii*, бактерии, продуцирующей бутират, с олигосахаридами хитозана может восстановить уровень плотных контактов [40]. Добавки с пребиотиками, пробиотиками, иммуноглобулинами G (IgG) и аминокислотами в совокупности улучшают функцию кишечного барьера при ВЗК [41]. Растворимые пищевые волокна из отрубей киноа (65%) и полисахариды *Panax quinquefolius* увеличивают выработку КЦЖК и повышают экспрессию белка плотных контактов [41].

Уровни бутирата в кале снижаются во время активных фаз БК и ЯК, что указывает на его потенциал маркера активного ВЗК [42]. Сниженная способность к синтезу бутирата более выражена при БК, чем при ЯК [14]. Кроме того, изобутират и *Verrucomicrobiota* могут служить маркерами для диагностики ремиссии ЯК, гексаноат – прогностическим индикатором риска рецидива у пациентов с БК [15].

Среднецепочечные жирные кислоты

СЦЖК обычно определяются как ЖК с углеродной цепью от семи до 12 атомов углерода, они способствуют быстрому поступлению энергии и восстановлению слизистой оболочки кишечника, снижению воспаления [43]. Уровень СЦЖК (гептановая (C7:0), октановая (каприловая C8:0) и нонановая (C9:0) кислоты) снижен у пациентов с ВЗК [43]. У детей более высокие уровни лауриновой кислоты наблюдались во время активных фаз ЯК по сравнению с ремиссией [44].

J. Wang и соавт. обнаружили, что воздействие октановой и нонановой кислот усиливает барьерную функцию кишечника и уменьшает бактериальную транслокацию вследствие снижения активности гистондеацетилаз [45]. Октановая кислота может усиливать активность других лекарственных средств. Добавление к месалазину эйкозапентаеновой и октановой кислот приводит к большей эффективности месалазина [46]. Декановая кислота

(C10:0) может индуцировать повышенную парацеллюлярную проницаемость, влияя на плотные соединения в эпителиальных клетках кишечника [47]. В нескольких исследованиях продемонстрирована провоспалительная активность СЦЖК с помощью стимуляции секреции ИЛ-8, индуцируемой ИЛ-1b и ФНО α . Лауриновая кислота может индуцировать передачу сигналов NOD2 и увеличивать активацию транскрипционного фактора NF- κ B, и экспрессию ИЛ-8 [48].

Длинноцепочечные жирные кислоты

ДЦЖК обычно включают ЖК с атомами углерода в диапазоне от 13 до 22 [5] и подразделяются на насыщенные ЖК (НЖК/SFA), мононенасыщенные ЖК (МНЖК/MUFA) и полиненасыщенные ЖК (ПНЖК/PUFA). Потребление с пищей является распространенным способом получения ДЦЖК (Омега-3 и омега-6), содержащихся в рыбьем жире [49].

Насыщенные жирные кислоты и трансжирные кислоты

НЖК и трансжирные кислоты (ТЖК) – отдельная группа НЖК, которые потенциально регулируют воспалительные реакции, воздействуя на рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором гамма (PPAR- γ), и ретиноидные X-рецепторы (RXR). ТЖК C18, общее количество ТЖК и пальмитиновая кислота прямо ассоциированы с дебютом ВЗК [50]. Диета, богатая ТЖК, может усилить степень воспаления при ВЗК [51]. С потреблением большого количества миристиновой кислоты (C14:0) увеличился риск рецидива ЯК у пациентов, находившихся в стадии ремиссии [52]. Пальмитиновая кислота (C16:0) является ключевым компонентом НЖК, способствует воспалению, повышает проницаемость эпителия кишечника, активируя путь NF- κ B и цитокины и вызывая стресс эндоплазматического ретикула, приводящему к липотоксичности эпителиальных клеток кишечника [53]. Пальмитиновая кислота проникает в эпителиальные клетки кишечника через кластер дифференциации CD36 и участвует в цикле пальмитоилирования внутриклеточного метаболического пути STAT3. Ингибирование этого цикла с помощью фармакологических ингибиторов уменьшает выраженность воспаления, вызванного C16:0 [54].

Мононенасыщенные жирные кислоты

В экспериментах на животных было обнаружено, что МНЖК, характеризующиеся одной двойной связью, обладают противовоспалительными свойствами [55]. S. Bühner и соавт. выявили снижение уровней МНЖК (C18:1, омега-9 в биоптатах кишечника пациентов с БК [56], в то время как в другом исследовании сообщалось о повышении уровня олеиновой кислоты у пациентов с ВЗК [7]. Выявлены ассоциации повышенного потребления МНЖК с повышенной частотой случаев заболевания ЯК [2]. Выявлен повышенный уровень пальмитолеиновой кислоты (C16:1) в сыворотке крови у пациентов с БК [57]. Пять проспективных исследований не выявили значимой связи между МНЖК и частотой случаев заболевания ЯК [51].

Олеиновая кислота (C18:1; c9) – одна из мононенасыщенных жирных кислот – оказывает защитное действие на эпителиальные клетки кишечника пациентов с БК без повышения уровня ИЛ-8 с помощью ингибирования пути NF-κB у мышей с колитом, вызванным декстрансульфатом натрия [8]. Чрезмерное потребление богатого олеиновой кислотой оливкового масла не привело к снижению выраженности симптомов у мышей с колитом, вызванным декстрансульфатом натрия [58].

Полиненасыщенные жирные кислоты

ПНЖК относятся к категории ЖК, характеризующихся множественными двойными связями. Омега-6 ПНЖК включают арахидоновую кислоту (АК) (C20:4n-6) и линолевую кислоту (C18:2n-6), которые часто связывают с прогрессированием ЯК [7, 8]. Повышенный уровень АК в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с ЯК ассоциирован с развитием колоректального рака при ВЗК [59]. Наблюдения указывают на положительную корреляцию между потреблением АК с пищей и риском развития ЯК [60]. Менделевский анализ показал, что омега-6 ПНЖК являются причиной развития БК [60]. Снижение уровня Омега-3 ПНЖК наблюдалось как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК [120]. Потребление ПНЖК служит защитным фактором при ЯК, в то время как чрезмерное потребление докозагексаеновой кислоты (ДГК/ДНА), эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК/ЕРА) и докозапентаеновой кислоты (ДПК/ДРА) может увеличить риск возникновения ЯК [61]. Продемонстрировано позитивное действие Омега-3 ПНЖК на риск развития ВЗК [6]. Метааналитические исследования выявили защитные эффекты рыбьего жира и пищевых Омега-3 ПНЖК при лечении ЯК [6]. ПНЖК могут модулировать противовоспалительные сигнальные пути и поддерживать целостность кишечного барьера путем связывания с рецептором, связанным с G-белком (GPR120) [62, 63], со снижением уровня простагландина E2 (PGE2), снижением активности транскрипционного фактора NF-κB, ФНОα, индуцируемой синтазы оксида азота и интерлейкина-1β [130], а также повышением активности рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (PPAR-γ) [52]. Избыточное количество ПНЖК в рационе питания может активировать Toll-подобный рецептор 2 (TLR2) посредством индуцируемого инозитолом фермента 1-альфа (IRE1α), стимулируемого стрессом эндоплазматического ретикулаума [64], а АК может вызвать выработку цитокинов, что приводит к повреждению эпителия [65].

Добавки льняного семени и жирных кислот, богатых омега-6 ПНЖК, были связаны с развитием микробного дисбактериоза при БК и изменением барьерных функций слизистой оболочки [66]. Добавление докозапентаеновой ЖК увеличивало микробное разнообразие кишечника и изменяло микробный состав у мышей с колитом, вызванным декстрансульфатом натрия [67]. Кроме того, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая ЖК уменьшают выраженность стресса эндоплазматического ретикулаума в бокаловидных клетках, снижая синтез и секрецию защитных муциновых барьеров муцина-2 (Muc2) [53]. Эйкозатетраеновая кислота (ЕТГА, 20:4) продемонстрировала снижение экспрессии генов внеклеточно-

го матрикса и уменьшение выраженности стриктуры подвздошной кишки при БК [68] посредством метаболического пути «белок – регулятор молчащей информации-1» (SIRT1), снижая экспрессию различных провоспалительных цитокинов и оказывая противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие [69]. Традиционные китайские травяные сборы могут оказывать влияние на прогрессирование ВЗК, регулируя уровень ПНЖК [70–72].

Жирные кислоты с очень длинной цепью

Постепенно выясняется роль ЖКОДЦ, определяемых как жирные кислоты с длиной углеродной цепи более 23, в воспалении. ЖКОДЦ могут поступать из пищевых источников, а также могут быть эндогенно синтезированы из длинноцепочечных жирных кислот и удлинены семейством элонгаз до очень длинных жирных кислот (ЭОДЖК/ELOVL). Насыщенные ЖКОДЦ могут опосредовать некроз и активировать макрофаги для генерации воспалительной реакции [73].

Терапевтические подходы, основанные на применении жирных кислот

Можно выделить три подхода к лечению, тесно связанных с ЖК, включая диетические вмешательства, КЦЖК и добавки липидных медиаторов.

Терапевтические механизмы биологических агентов, 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК/5-ASA), глюкокортикоидов и иммунодепрессивных препаратов частично связаны с ЖК. Бутиратные соли могут синергически усиливать терапевтический эффект лечения анти-ФНО-препаратами [74]. Повышение уровня бактерий, продуцирующих КЦЖК, является одним из механизмов, с помощью которых терапия инфликсимабом производит свой терапевтический эффект, и служит биомаркером реакции пациента на терапию инфликсимабом [75]. Уровни бутирата и субстратов коррелируют с достижением ремиссии при лечении инфликсимабом [75]. Масляная и изобутиленовая кислоты могут служить биомаркерами реакции пациента на ведолизумаб [42]. Преднизолон может непосредственно снижать уровень люминальных липидных медиаторов (PGE2 и LTВ4), снижая выраженность симптомов ВЗК [76]. Недавнее клиническое исследование показало, что у пациентов с ЯК, которые получали комбинированную терапию 5-АСК и FEEDColon, включавшую бутират, были менее выражены субъективные симптомы по сравнению с теми, кто получал только 5-АСК [77]. Исследования на животных показали, что ЭПК в дозировке 1000 мг/кг снижает связанный с колитом окислительный стресс, уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, экспрессию глюкагоноподобного пептида-1 (ППП-1/GLP-1) в толстой кишке, а терапевтическое воздействие на NF-κB сопоставимо с сульфасалазином [65].

Коррекция диеты: роль жирных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника

ЖК играют ключевую роль в патологических и физиологических процессах при ВЗК, регулируя барьер слизистой оболочки кишечника, модулируя провоспалительный/

противовоспалительный баланс, влияя на иммунную функцию и регулируя гомеостаз кишечной микробиоты. Рациональное потребление ЖК имеет важное значение как для профилактики, так и для лечения ВЗК.

Увеличение потребления ЖК (обычно Омега-3) считается полезным при ВЗК, что связывают с изменениями в микробиоте кишечника пациентов с ЯК [78]. Включение японской диеты с высоким содержанием рыбьего жира и Омега-3 ПНЖК полезно для достижения клинической ремиссии у пациентов с ЯК [79]. Омега-3 ПНЖК проявляют противовоспалительное действие у послеоперационных пациентов [80]. Применение эйкозапентаеновой кислоты показало многообещающие результаты в снижении уровня кальпротектина и урежении рецидивов ЯК [81], а также улучшении состава кишечной микробиоты и снижении выраженности воспаления [82]. Прием цис-пальмитолеиновой кислоты может снижать экспрессию ядерного фактора гепатоцитов (HNF4 α) и HNF4 γ , потенциально уменьшая воспаление у пациентов с ЯК [83]. Более того, показано, что комбинация аминокислоты и Омега-3 ПНЖК эффективно поддерживает ремиссию при БК у детей [84].

Но комбинированный прием Омега-3 ПНЖК и витамина D не привел к существенному снижению воспаления при БК и не оказал влияния на достижение клинической ремиссии [85]. Многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) продемонстрировали неэффективность использования Омега-3 ПНЖК для предотвращения рецидива БК [86]. Поэтому Европейское общество парентерального и энтерального питания предложило диетический подход, характеризующийся более низким содержанием омега-6 и более высоким содержанием Омега-3 ПНЖК для профилактики ВЗК, не рекомендуя при этом принимать добавки Омега-3 ПНЖК для поддержания ремиссии ВЗК [87].

Средиземноморская диета, богатая рыбой жиром и ПНЖК и с низким содержанием насыщенных ЖК, считается здоровым вариантом питания [88] и рекомендована как часть дополнительного лечения пациентов с ВЗК. Средиземноморская диета может повысить уровень бактерий, продуцирующих КЦЖК, поддерживая клиническую ремиссию у пациентов с ЯК и снижая смертность, связанную с ВЗК [89]. Средиземноморская диета может демонстрировать более высокую терапевтическую эффективность при БК легкой и умеренной степени тяжести по сравнению со специфическими диетами на основе углеводов [89].

Состав ЖК также может играть значимую роль в энтеральном питании (ЭП). ЭП в начале терапии может быть относительно недорогим основным методом лечения пациентов с БК [90]. В продуктах ЭП содержится меньше НЖК, чем рекомендовано в Национальном исследовании рациона и продуктов питания [90]. Предыдущие исследования выявили различное воздействие ЭП с различным составом липидов на пациентов с БК, при этом более высокие концентрации олеиновой кислоты способствовали более выраженному позитивному эффекту по сравнению с более высокими уровнями стеариновой кислоты [91]. Соотношение омега-6 и Омега-3 ПНЖК показало значительную положительную корреляцию с ремиссией БК, в то время как общее количество СЦЖК и ДЦЖК имело обратную корреляцию с ремиссией [91]. Эти сведения способствуют лучшему пониманию оптимального соотношения жирных кислот в ЭП.

Добавление в пищу среднецепочечных жирных кислот

Противовоспалительный потенциал СЦЖК был доказан в экспериментах на животных, а клинические испытания продемонстрировали их перспективность при лечении ВЗК. Терапия бутиратной клизмой ранее считалась эффективным методом лечения дистального колита [92]. Однако его эффективность не была подтверждена в крупномасштабных клинических РКИ. Пероральный микрокапсулированный бутират натрия снижает уровень кальпротектина, поддерживает ремиссию, улучшает качество жизни и способствует развитию бактерий, продуцирующих КЦЖК, у пациентов с ВЗК [93]. Но были подняты вопросы потенциальной плохой переносимости солей бутирата. Использование травяной смеси, содержащей цветки ромашки и древесный уголь, продемонстрировало способность повышать концентрацию бутирата у пациентов с ЯК, что приводит к уменьшению числа рецидивов [94]. Бутиратные соли, полученные в результате ферментации пищевых волокон, показали многообещающие результаты в повышении уровня бутиратов и снижении выраженности таких симптомов, как боль в животе и рефлюкс [95]. S. Thomas и соавт. рекомендуют соблюдать осторожность при добавлении пищевых волокон, поскольку диеты с высоким содержанием клетчатки могут усилить токсичность, связанную с иммунотерапией при ЯК [95].

Добавки с пробиотиками способствуют восстановлению баланса кишечной микробиоты и облегчают симптомы ВЗК благодаря повышенному содержанию СЦЖК и уменьшению воспаления [96]. Употребление ферментированных овощных напитков, содержащих *Pediococcus pentosaceus*, приводило к уменьшению симптомов диареи, связанных с повышением уровня уксусной, пропионовой и масляной кислот [97]. Комбинированный препарат, содержащий бутират кальция, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и фруктоолигосахариды, способствовал улучшению качества жизни, облегчению боли в животе и устранению диареи [97]. Пребиотики могут способствовать росту и размножению полезных микробактерий. Пероральные фруктоолигосахаридные пребиотики, богатые инулином, повышали выработку бутирата, снижая тяжесть ЯК [97].

Заключение

Таким образом, ЖК, как незаменимые пищевые компоненты, оказывают противовоспалительное, иммунорегулирующее, модулирующее кишечную микробиоту и поддерживающее кишечный барьер действие при патологических процессах ВЗК. Однако механизмы действия специфических ЖК, таких как средне- и очень длинноцепочечные, при ВЗК требуют дальнейшего уточнения, что потенциально может стать ориентиром для будущих исследований. При проведении анализа

эпидемиологических исследований по изучению влияния ЖК на ВЗК выявлены несоответствия между результатами ряда из них, а также между результатами экспериментов на животных. Доступность надежных фактических данных, полученных в крупномасштабных когортах и РКИ, ограничена, и перенесение результатов с моделей на животных на популяции людей сопряжено с трудностями. ●

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Литература

1. Ananthakrishnan A.N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (4): 205–217.
2. Lewis J.D., Abreu M.T. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152 (2): 398–414.e6.
3. Milligan G., Shimpukade B., Ulven T., Hudson B.D. Complex pharmacology of free fatty acid receptors. *Chem. Rev.* 2017; 117 (1): 67–110.
4. Dyllal S.C., Balas L., Bazan N.G., et al. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. *Prog. Lipid. Res.* 2022; 86: 101165.
5. He J., Zhang P., Shen L., et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (17): 6356.
6. Mozaffari H., Daneshzad E., Larijani B., et al. Dietary intake of fish, N-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59 (1): 1–17.
7. Parada Venegas D., de la Fuente M.K., Landskron G., et al. Short chain fatty acids (Scfas)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 277.
8. Deleu S., Machiels K., Raes J., et al. Short chain fatty acids and its producing organisms: an overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine.* 2021; 66: 103293.
9. Zhang Z., Zhang H., Chen T., et al. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell. Commun. Signal.* 2022; 20 (1): 64.
10. Chen Y., Cui W., Li X., Yang H. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2021; 12: 761981.
11. Carretta M.D., Quiroga J., López R., et al. Participation of short-chain fatty acids and their receptors in gut inflammation and colon cancer. *Front. Physiol.* 2021; 12: 662739.
12. Zhuang X., Li T., Li M., et al. Systematic review and meta-analysis: short-chain fatty acid characterization in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019; 25 (11): 1751–1763.
13. Buffet-Bataillon S., Bouguen G., Fleury F., et al. Gut microbiota analysis for prediction of clinical relapse in crohn's disease. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 19929.
14. Laserna-Mendieta E.J., Clooney A.G., Carretero-Gomez J.F., et al. Determinants of reduced genetic capacity for butyrate synthesis by the gut microbiome in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis.* 2018; 12 (2): 204–216.
15. Russo E., Cinci L., Di Gloria L., et al. Crohn's disease recurrence updates: first surgery vs. Surgical relapse patients display different profiles of ileal microbiota and systemic microbial-associated inflammatory factors. *Front. Immunol.* 2022; 13: 886468.
16. Handa O., Miura H., Gu T., et al. Reduction of butyric acid-producing bacteria in the ileal mucosa-associated microbiota is associated with the history of abdominal surgery in patients with Crohn's disease. *Redox. Rep.* 2023; 28 (1): 2241615.
17. Kiasat A., Rautiainen S., Prast-Nielsen S., et al. Evaluation of plasma short chain fatty acid levels as markers for inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2023; 1–7.
18. Singh N., Gurav A., Sivaprakasam S., et al. Activation of gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014; 40 (1): 128–139.
19. Ikeda Y., Matsuda S. Gut protective effect from D-methionine or butyric acid against DSS and carrageenan-induced ulcerative colitis. *Molecules.* 2023; 28 (11): 4392.
20. Tang X., Li X., Wang Y., et al. Butyric acid increases the therapeutic effect of ehj7 on ulcerative colitis by inhibiting jak2/stat3/socs1 signaling pathway. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1553.
21. Satka S., Frybortova V., Zapletalova I., et al. Effect of DSS-induced ulcerative colitis and butyrate on the cytochrome P450 2a5: contribution of the microbiome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (19): 11627.
22. Deleu S., Arnauts K., Deprez L., et al. High acetate concentration protects intestinal barrier and exerts anti-inflammatory effects in organoid-derived epithelial monolayer cultures from patients with ulcerative colitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (1): 768.
23. Gurav A., Sivaprakasam S., Bhutia Y.D., et al. Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions. *Biochem. J.* 2015; 469 (2): 267–278.
24. Sitkin S., Pokrotnieks J. Clinical potential of anti-inflammatory effects of faecalibacterium prausnitzii and butyrate in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019; 25 (4): e40–e1.
25. Di Martino L., Osme A., Ghannoum M., Cominelli F. A novel probiotic combination ameliorates crohn's disease-like ileitis by increasing short-chain fatty acid production and modulating essential adaptive immune pathways. *Inflamm. Bowel Dis.* 2023; 29 (7): 1105–1117.

26. Suzuki R, Mishima M, Nagane M, et al. The novel sustained 3-hydroxybutyrate donor poly-D-3-hydroxybutyric acid prevents inflammatory bowel disease through upregulation of regulatory T-cells. *FASEB J.* 2023; 37 (1): e22708.
27. Ferrer-Picón E, Dotti I, Corraliza A.M., et al. Intestinal inflammation modulates the epithelial response to butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26 (1): 43–55.
28. Magnusson M.K., Vidal A., Maasfeh L., et al. Impaired butyrate induced regulation of T cell surface expression of CTLA-4 in patients with ulcerative colitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (6): 3084.
29. Stoeva M.K., Garcia-So J., Justice N., et al. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1–28.
30. Sasaki K., Inoue J, Sasaki D, et al. Construction of a model culture system of human colonic microbiota to detect decreased lachnospiraceae abundance and butyrogenesis in the feces of ulcerative colitis patients. *Biotechnol. J.* 2019; 14 (5): e1800555.
31. Fu R., Wang L., Meng Y., et al. Apigenin remodels the gut microbiota to ameliorate ulcerative colitis. *Front. Nutr.* 2022; 9: 1062961.
32. Kutsuna R., Tomida J., Morita Y., Kawamura Y. *Paraclostridium bifermentans* exacerbates pathosis in a mouse model of ulcerative colitis. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0197668.
33. Tian Y., Zuo L., Guan B., et al. Microbiota from patients with ulcerative colitis promote colorectal carcinogenesis in mice. *Nutrition.* 2022; 102: 111712.
34. Fachi J.L., Felipe J.S., Pral L.P., et al. Butyrate protects mice from *Clostridium difficile*-induced colitis through an hif-1-dependent mechanism. *Cell. Rep.* 2019; 27 (3): 750–61.e7.
35. Zhou C., Li L., Li T., et al. Scaf induce autophagy in intestinal epithelial cells and relieve colitis by stabilizing hif-1a. *J. Mol. Med (Berl).* 2020; 98 (8): 1189–202.
36. Yin J., Zhou C., Yang K., et al. Mutual regulation between butyrate and hypoxia-inducible factor-1a in epithelial cell promotes expression of tight junction proteins. *Cell. Biol. Int.* 2020; 44 (6): 1405–1414.
37. Wang R.X., Henen M.A., Lee J.S., et al. Microbiota-derived butyrate is an endogenous hif prolyl hydroxylase inhibitor. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1938380.
38. Wu J., Zhou B., Pang X., et al. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing potential probiotic, alleviates experimental colitis through epidermal growth factor receptor activation. *Food Funct.* 2022; 13 (13): 7046–7061.
39. Isayama K., Rini D.M., Yamamoto Y., Suzuki T. Propionate regulates tight junction barrier by increasing endothelial-cell selective adhesion molecule in human intestinal caco-2 cells. *Exp. Cell. Res.* 2023; 425 (2): 113528.
40. Huang X., Hu J., Zhang H., et al. *Clostridium butyricum* and chitoooligosaccharides in synbiotic combination ameliorate symptoms in a DSS-induced ulcerative colitis mouse model by modulating gut microbiota and enhancing intestinal barrier function. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11 (2): e0437022.
41. Marzorati M., Bubeck S., Bayne T., et al. Effects of combined prebiotic, probiotic, ige and amino acid supplementation on the gut microbiome of patients with inflammatory bowel disease. *Future Microbiol.* 2022; 17: 1307–1324.
42. Vertzoni M., Goumas K., Söderlind E., et al. Characterization of the ascending colon fluids in ulcerative colitis. *Pharm. Res.* 2010; 27 (8): 1620–1626.
43. Jia M., Zhang Y., Gao Y., Ma X. Effects of medium chain fatty acids on intestinal health of monogastric animals. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2020; 21 (8): 777–784.
44. Kikut J., Drozd A., Mokrzycka M., et al. There is a differential pattern in the fatty acid profile in children with cd compared to children with UC. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (9): 2365.
45. Wang J., Huang N., Xiong J., et al. Caprylic acid and nonanoic acid upregulate endogenous host defense peptides to enhance intestinal epithelial immunological barrier function via histone deacetylase inhibition. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 65: 303–311.
46. Kandula M., Sunil Kumar K.B., Palanichamy S., Rampal A. Discovery and preclinical development of a novel prodrug conjugate of mesalamine with eicosapentaenoic acid and caprylic acid for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 40: 443–451.
47. Söderholm J.D., Olaison G., Peterson K.H., et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of crohn's disease. *Gut.* 2002; 50 (3): 307–313.
48. Richter H., Gover O., Schwartz B. Anti-inflammatory activity of black soldier fly oil associated with modulation of tlr signaling: a metabolomic approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10634.
49. Erez I., Serbester U. Fish oil supplementation as an omega-3 fatty acid source during gestation: effects on the performance of weaned male goat kids. *Trop. Anim. Health. Prod.* 2023; 55 (4): 268.
50. Jezernik G., Potočnik U. Comprehensive genetic study of fatty acids helps explain the role of noncoding inflammatory bowel disease associated snps and fatty acid metabolism in disease pathogenesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018; 130: 1–10.
51. Wang F., Lin X., Zhao Q., Li J. Fat intake and risk of ulcerative colitis: systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (1): 19–27.
52. Barnes E.L., Nestor M., Onyewadume L., et al. High dietary intake of specific fatty acids increases risk of flares in patients with ulcerative colitis in remission during treatment with aminosaliclates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15 (9): 1390–136.e1.
53. Keshteli A.H., van den Brand F.F., Madsen K.L., et al. Dietary and metabolomic determinants of relapse in ulcerative colitis patients: a pilot prospective cohort study. *World. J. Gastroenterol.* 2017; 23 (21): 3890–3899.
54. Wei Y., Li J., Li J., et al. Dietary long-chain fatty acids promote colitis by regulating palmitoylation of STAT3 through CD36-mediated endocytosis. *Cell. Death. Dis.* 2024; 15: 60. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06456-5>.
55. Tamer F., Ulug E., Akyol A., Nergiz-Unal R. The potential efficacy of dietary fatty acids and fructose induced inflammation and oxidative stress on the insulin signaling and fat accumulation in mice. *Food Chem. Toxicol.* 2020; 135: 110914.

56. Bühner S., Nagel E., Körber J., et al. Ileal and colonic fatty acid profiles in patients with active Crohn's disease. *Gut*. 1994; 35 (10): 1424–1428.
57. Akazawa Y., Morisaki T., Fukuda H., et al. Significance of serum palmitoleic acid levels in inflammatory bowel disease. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16260.
58. De Paula do Nascimento R., Lima A.V., Oyama L.M., et al. Extra virgin olive oil and flaxseed oil have no preventive effects on DSS-induced acute ulcerative colitis. *Nutrition*. 2020; 74: 110731.
59. Tang Q., Liu R., Chu G., et al. A comprehensive analysis of microflora and metabolites in the development of ulcerative colitis into colorectal cancer based on the lung-gut correlation theory. *Molecules*. 2022; 27 (18): 5838.
60. Di'Narzo A.F., Houten S.M., Kosoy R., et al. Integrative analysis of the inflammatory bowel disease serum metabolome improves our understanding of genetic etiology and points to novel putative therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2022; 162 (3): 828–43.e11.
61. Jiang J., Chen L., Sun R., et al. Characterization of serum polyunsaturated fatty acid profile in patients with inflammatory bowel disease. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2023; 14: 20406223231156826.
62. Rubbino F., Garlatti V., Garzarelli V., et al. Gpr120 prevents colorectal adenocarcinoma progression by sustaining the mucosal barrier integrity. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 381.
63. Mobraten K., Haug T.M., Kleiveland C.R., Lea T. Omega-3 and omega-6 pufas induce the same gpr120-mediated signalling events, but with different kinetics and intensity in caco-2 cells. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 101.
64. Kim J., Ahn M., Choi Y., et al. Alpha-linolenic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Inflammation*. 2020; 43 (5): 1876–1883.
65. El Mahdy R.N., Nader M.A., Helal M.G., et al. Eicosapentaenoic acid mitigates ulcerative colitis-induced by acetic acid through modulation of NF-Kb and TGF-β/EGFR signaling pathways. *Life Sci.* 2023; 327: 121820.
66. Plissonneau C., Sivignon A., Chassaing B., et al. Beneficial effects of linseed supplementation on gut mucosa-associated microbiota in a physically active mouse model of Crohn's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (11): 5891.
67. Dong Y., Huang C., Yang J., et al. Docosapentaenoic acid (DPA, 22:5n-3) alleviates ulcerative colitis via modification of gut microbiota and their metabolism. *Nutrients*. 2022; 14 (19): 4204.
68. Jurickova I., Bonkowski E., Angerman E., et al. Eicosatetraenoic acid and butyrate regulate human intestinal organoid mitochondrial and extracellular matrix pathways implicated in Crohn's disease strictures. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2022; 28 (7): 988–1003.
69. Abdelsameea A.A., Alsemeh A.E., Alabassery N., et al. Icosapent ethyl alleviates acetic acid-induced ulcerative colitis via modulation of sirt1 signaling pathway in rats. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 115: 109621.
70. Wang L., Choi H.S., Su Y., et al. Protective effect of 17s – Epoxy – Docosapentaenoic acid against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in BALB/C mice. *Mol. Med. Rep.* 2022; 26 (3): 278.
71. Wu J., Luo Y., Shen Y., et al. Integrated metabolomics and network pharmacology to reveal the action mechanism effect of shaoyao decoction on ulcerative colitis. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2022; 16: 3739–3776.
72. Wang L., Tao J.H., Chen Y.F., et al. Lizhong decoction ameliorates ulcerative colitis in mice via regulation of plasma and urine metabolic profiling. *Chin. J. Integr. Med.* 2022 28 (11): 1015–1022.
73. Zierfuss B., Buda A., Villoria-González A., et al. Saturated very long-chain fatty acids regulate macrophage plasticity and invasiveness. *J. Neuroinflamm.* 2022; 19 (1): 305.
74. Chen J., Vitetta L. Butyrate in inflammatory bowel disease therapy. *Gastroenterology*. 2020; 158 (5): 1511.
75. Wang Y., Gao X., Zhang X., et al. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease. *Gut. Microbes.* 2021 13 (1): 1–18.
76. Lauritsen K., Laursen L.S., Bukhave K., Rask-Madsen J. *In vivo* effects of orally administered prednisolone on prostaglandin and leucotriene production in ulcerative colitis. *Gut*. 1987; 28 (9): 1095–1099.
77. Caviglia G.P., De Blasio F., Vernerio M., et al. Efficacy of a preparation based on calcium butyrate, bifidobacterium bifidum, bifidobacterium lactis, and fructooligosaccharides in the prevention of relapse in ulcerative colitis: a prospective observational study. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (21): 4961.
78. Keshteli A.H., Valcheva R., Nickurak C., et al. Anti-inflammatory diet prevents subclinical colonic inflammation and alters metabolomic profile of ulcerative colitis patients in clinical remission. *Nutrients*. 2022; 14 (16): 3294.
79. Miyaguchi K., Tsuzuki Y., Ichikawa Y., et al. Positive zinc intake and a Japanese diet rich in N-3 fatty acids induces clinical remission in patients with mild active ulcerative colitis: a randomized interventional pilot study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2023; 72 (1): 82–8.
80. Sorensen L.S., Thorlacius-Ussing O., Rasmussen H.H., et al. Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B4 and leukotriene B5; Production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*. 2014; 6 (10): 4043–4057.
81. Scaioli E., Sartini A., Bellanova M., et al. Eicosapentaenoic acid reduces fecal levels of calprotectin and prevents relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (8): 1268–1275.e2.
82. Prossomariti A., Scaioli E., Piazzi G., et al. Short-term treatment with eicosapentaenoic acid improves inflammation and affects colonic differentiation markers and microbiota in patients with ulcerative colitis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7458.
83. Bueno-Hernández N., Sixtos-Alonso M.S., Milke Garcá M.D.P., Yamamoto-Furusho J.K. Effect of cis-palmitoleic acid supplementation on inflammation and expression of HNF4g, HNF4a and IL6 in patients with ulcerative colitis. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2017; 63 (3): 257–263.
84. Romano C., Cucchiara S., Barabino A., et al. Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (45): 7118–7121.

85. Brennan Laing B., Cavadino A., Ellett S., Ferguson L.R. Effects of an omega-3 and vitamin D supplement on fatty acids and vitamin D serum levels in double-blinded, randomized, controlled trials in healthy and Crohn's disease populations. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1139.
86. Feagan B.G., Sandborn WJ., Mittmann U., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the epic randomized controlled trials. *Jama*. 2008; 299 (14): 1690–1697.
87. Bischoff S.C., Escher J., Hébuterne X., et al. Espen practical guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* 2020; 39 (3): 632–653.
88. Chicco F., Magri S., Cingolani A., et al. Multidimensional impact of mediterranean diet on IBD patients. *Inflammation Bowel Dis.* 2021; 27 (1): 1–9.
89. Lewis J.D. Sandler R.S., Brotherton C., et al. A randomized trial comparing the specific carbohydrate diet to a mediterranean diet in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021; 161 (3): 837–52.e9.
90. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., et al. Consensus guidelines of ecco/espghan on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns. Colitis*. 2014; 8 (10): 1179–1207.
91. Ajabnoor S.M., Forbes A. Effect of fat composition in enteral nutrition for Crohn's disease in adults: a systematic review. *Clin. Nutr.* 2019; 38 (1): 90–99.
92. Vernia P., Marcheggiano A., Caprilli R., et al. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 (3): 309–313.
93. Vernero M., De Blasio F., Ribaldone D.G., et al. The usefulness of microencapsulated sodium butyrate add-on therapy in maintaining remission in patients with ulcerative colitis: A prospective observational study. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (12): 3941.
94. Langhorst J., Koch A.K., Voiss P., et al. Distinct patterns of short-chain fatty acids during flare in patients with ulcerative colitis under treatment with mesalamine or a herbal combination of myrrh, chamomile flowers, and coffee charcoal: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 32 (2): 175–180.
95. Thomas S., Dilbarov N., Kelly J., et al. Diet effects on colonic health influence the efficacy of BIN1 MAB immunotherapy for ulcerative colitis. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 11802.
96. Pietrzak A., Banasiuk M., Szczepanik M., et al. Sodium butyrate effectiveness in children and adolescents with newly diagnosed inflammatory bowel diseases-randomized placebo-controlled multicenter trial. *Nutrients*. 2022; 14 (16): 3283.
97. Valcheva R., Koleva P., Martinez I., et al. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut. Microbes*. 2019; 10 (3): 334–357.

Role of fatty acids in pathogenesis, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases

M.V. Kruchinina, PhD^{1,2}, M.F. Osipenko², I.O. Svetlova^{1,2}, A.I. Valuyskikh¹, E.Yu. Valuyskikh²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

² Novosibirsk State Medical University,

Contact person: Margarita V. Kruchinina, kruchmargo@yandex.ru

The purpose of the review is to analyze the role of different classes of fatty acids in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD), the possibility of using levels of fatty acids and lipid mediators as biomarkers of IBD, and to consider possible therapeutic approaches for IBD based on information about fatty acids.

Material and methods. A search was conducted using keywords in the text databases Scopus, Web of Science, PubMed using literary sources of the last 10 years on the role of fatty acids of various classes in the pathogenesis of IBD, their use as biomarkers of IBD, and possible therapeutic effects.

Results. It has been established that fatty acids, as essential food components, have anti-inflammatory, immunoregulatory, modulating intestinal microbiota and supporting the intestinal barrier effect in the pathological processes of IBD. However, the mechanisms of action of specific fatty acids, such as medium- and very long-chain fatty acids, in IBD require further clarification. An analysis of epidemiological studies examining the effect of fatty acids on IBD revealed inconsistencies between the results of some of them, as well as between the results of animal experiments. The availability of evidence from large-scale cohorts and randomized controlled trials is limited, and translation of findings from animal models to human populations is challenging. The results of studies in which different classes of fatty acids are used as biomarkers of disease activity, predictors of complicated course, development of exacerbation, and also for the purpose of differential diagnosis of IBD are presented. As diseases influenced by genetics and environment, IBD exhibits varying sensitivities to different fatty acids or lipid mediators depending on different genotypes. Fatty acids may serve as complementary therapeutic agents in the treatment of IBD, as reflected in current dietary guidelines and complementary dietary strategies that utilize fatty acids for therapeutic purposes.

Conclusion. Further study of fatty acids in IBD is promising both from the point of view of clarifying the pathogenesis of the disease and from the position of possible markers for diagnosis and additional possibilities for therapy.

Keywords: fatty acids, inflammatory bowel diseases, pathogenesis, biomarkers, diagnosis, dietary interventions



Межрегиональная общественная организация
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова

**VI Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием**

Осенняя школа кислотозависимых заболеваний

12 ноября 2024 года

Санкт-Петербург

**Отель «Введенский»,
Большой проспект П.С., д. 37**

формат: очный с онлайн трансляцией

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

² Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁴ Российский университет медицины, Москва

⁵ Тверской государственный медицинский университет

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении неалкогольной жировой болезни печени: доказательная база

М.Г. Ипатова, к.м.н.^{1, 2}, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{3, 4, 5}

Адрес для переписки: Мария Георгиевна Ипатова, mariachka1@mail.ru

Для цитирования: Ипатова М.Г., Бордин Д.С. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении неалкогольной жировой болезни печени: доказательная база. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-44-49

Цель – обобщить накопленные данные о роли и эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на основе результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов. НАЖБП представляет собой ряд заболеваний, связанных с чрезмерным отложением липидов в печени и часто сопровождающихся ожирением, диабетом, дислипидемией, повышением артериального давления и другими метаболическими нарушениями. Из-за сложного патогенеза современные методы лечения НАЖБП в основном сосредоточены на ее ключевых звеньях патогенеза и связанных с ними метаболических нарушениях. Изменение образа жизни и питания признаны немедикаментозными стратегиями лечения. В данной обзорной статье всесторонне обсуждаются последние достижения в области лечения НАЖБП с помощью омега-3 ПНЖК.

Ключевые слова: НАЖБП, диета, нутриенты, омега-3 ПНЖК, клинические исследования

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в качестве заболевания, возникающего в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью, метаболическими нарушениями в организме человека и факторами окружающей среды [1]. На клинические проявления НАЖБП и прогрессирование этого заболевания влияют многочисленные аспекты, включая расу, эпигенетические факторы, генетическую предрасположенность, пищевые привычки, обменные и иммунные процессы, микробиоту кишечника и другие причины [1, 2]. К 2020 г. стало

ясно, что термин НАЖБП не отражает изменившиеся представления о метаболической дисфункции, связанной с данным заболеванием [3]. Международный консенсус предложил переименовать НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) [4]. В настоящее время идет разработка новой номенклатуры этого заболевания, однако в данной статье мы решили использовать термин НАЖБП.

Заболеваемость НАЖБП постоянно растет и стала ведущей причиной хронических заболеваний печени. Общая распространенность НАЖБП значительно увеличилась с 25,5% (95%-ный доверительный интервал (95%ДИ) 20,1–31,0) в 2005 г.

до 37,8% (95% ДИ 32,4–43,3) в 2016 г. ($p=0,013$) [5]. Согласно данным мультицентрового исследования DIREG2, в России у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3% [6]. В 2019 г. получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9% [7].

Данная нозологическая группа объединяет спектр патологических состояний, включающих стеатоз, который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, и стеатогепатит, характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. В связи со сложностью патофизиологических процессов, определяющих развитие и прогрессирование НАЖБП, исследуются лекарственные препараты с различными механизмами воздействия на метаболические пути, обеспечивающие регресс воспаления, стеатоза и фиброза печени [8].

В практических руководствах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) и практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) подчеркнута ведущая роль изменения образа жизни и снижения массы тела у пациентов с ее избытком и ожирением. Снижение веса на 3–5% приводит к регрессу стеатоза печени, на 7% и более – способствует снижению индекса гистологической активности NAS, на 10% и более – регрессу фиброза печени [9, 10]. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) предложено изменение образа жизни в качестве первого этапа лечения пациентов с НАЖБП [10, 11]. Таким образом, оптимизация образа жизни с помощью рационального питания и физических упражнений является основой лечения НАЖБП.

Строгое ограничение общего количества калорий, потребления углеводов, включая фруктозу, является наиболее распространенной стратегией диетического вмешательства при НАЖБП. Метаанализ N. Chalasani и соавт. (2018) показал, что западная диета может увеличить риск НАЖБП на 56%, в то время как средиземноморская диета может снизить этот риск на 23% [10]. Средиземноморская диета характеризуется высокой долей мононенасыщенных жирных кислот и насыщенных жирных кислот, в которой общее количество жиров составляет 30–40% ежедневного потребления энергии, с высоким содержанием оливкового масла, овощей и фруктов, орехов и бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и низким содержанием красного мяса, а также обработанных пищевых продуктов, содержащих сахар и рафинированные углеводы [11, 12]. В клинических

рекомендациях EASL-EASD-EASO данная диета рекомендована для лечения НАЖБП, поскольку она может улучшить метаболизм благодаря снижению концентрации липидов, вызвать регресс стеатоза, снизить висцеральное ожирение, уменьшить инсулинорезистентность, а также значительно уменьшить риски сердечно-сосудистых заболеваний [2, 9–20]. Средиземноморская диета способствует снижению индекса массы тела, стеатоза печени, уровня трансаминаз, маркеров воспаления и окислительного стресса, в том числе и у детей с НАЖБП [17].

В российских консенсусах и клинических рекомендациях по НАЖБП в разделе немедикаментозной терапии уделено недостаточно внимания роли нутриентной поддержки при данной патологии [20, 21]. Опубликованные к настоящему времени результаты большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов свидетельствуют о благоприятном воздействии при НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминов E и D, полифенолов, куркумина, инозитола, холина, метионина и других нутриентов [22–37].

В этой статье представлены результаты РКИ и метаанализов, в которых оценивали эффективность омега-3 ПНЖК в профилактике и лечении НАЖБП.

В нескольких обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП снижены относительные уровни омега-3 ПНЖК, особенно эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДПК) в печени по сравнению с лицами, у которых не выявлена НАЖБП. Следует отметить, что омега-3 ПНЖК не могут быть синтезированы *de novo* в организме, поэтому необходимо их поступление в организм с едой или пищевыми добавками [37–41]. Этиология снижения уровней ЭПК и ДПК в печени у пациентов с НАЖБП неясна. Но в настоящее время доказано, что ЭПК и ДПК являются важными модуляторами экспрессии генов в печени и благодаря их взаимодействию с SREBP-1 и PPAR они играют роль в снижении липогенеза и увеличении β -окисления жирных кислот в печени. Также они подвергаются метаболизму цитохромом P450, циклооксигеназой и липоксигеназой (в прямой конкуренции с арахидоновой кислотой) с образованием эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, протектины и резольвины [38–40]. При недостаточных уровнях ЭПК и ДПК развивается дисбаланс в сторону липогенеза в печени и может наблюдаться недостаточный синтез противовоспалительных медиаторов через цитохром P450, циклооксигеназу и липоксигеназные пути [38–40].

На сегодняшний день получены многообещающие результаты по применению омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП. При этом следует отме-

титель, что на результаты исследований могли оказать влияние различные факторы, такие как неоднородность обследуемых групп пациентов, дозы и длительность применения, а также производители омега-3 ПНЖК.

Первый метаанализ по влиянию омега-3 ПНЖК на течение НАЖБП (2012) включал девять РКИ с участием 355 человек, получавших омега-3 ПНЖК или рыбий жир (средняя продолжительность лечения составила шесть месяцев (диапазон – от восьми недель до 12 месяцев), средняя доза ПНЖК составила 4 г/сут (диапазон – 0,8–13,7 г/сут) или базовую терапию. Было показано снижение жировой инфильтрации в печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)) на фоне приема омега-3 ПНЖК (величина эффекта: -0,97; 95% ДИ: от -0,58 до -1,35; $p < 0,001$). Преимущество омега-3 наблюдалось в виде снижения аспаратаминотрансферазы (АСТ) (величина эффекта: -0,97; 95% ДИ: от -0,13 до -1,82; $p = 0,02$) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (величина эффекта: -0,56; 95% ДИ: от -1,16 до 0,03; $p = 0,06$), но не так выражено, как АСТ, по сравнению с контрольной группой [27].

В другом метаанализе, включающем семь РКИ с участием 442 пациентов (227 в экспериментальной группе и 215 в контрольной), одна группа получала омега-3 ПНЖК в дозе от 0,83 до 6,4 г в сутки от шести до 18 месяцев, а другая – плацебо. Положительные изменения в показателях АЛТ (95% ДИ -7,61 [-12,83; -2,39]; $p = 0,004$), общего холестерина (ОХ) (95% ДИ -13,41 [-21,44; -5,38], $p = 0,001$), триглицеридов (ТГ) (95% ДИ -43,96 [-51,21; -36,71]; $p < 0,00001$) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (95% ДИ 6,97 [2,0; -11,90]; $p = 0,006$) были отмечены у пациентов, получавших омега-3 ПНЖК. Также в этом исследовании омега-3 ПНЖК имели тенденцию оказывать благоприятное влияние на АСТ (95% ДИ -6,89 [-17,71; -3,92]; $p = 0,21$), γ -глутамилтрансферазу (ГГТ) (95% ДИ -8,28 [-18,38; -1,83], $p = 0,11$) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (95% ДИ -7,13 [-14,26; 0,0], $p = 0,05$). При анализе влияния дозы показана большая эффективность лечения омега-3 ПНЖК ≥ 3 г в сутки, чем < 3 г, за исключением воздействия на уровень ЛПВП. Таким образом, метаанализ показал, что добавление омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП / неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) способствовало снижению АЛТ, ОХ, ТГ и повышению уровня ЛПВП. Также выявлена тенденция к снижению АСТ, ГГТ и ЛПНП [28].

В клиническом исследовании, в котором приняли участие 11 323 пациента [29], длительное лечение омега-3 ПНЖК в дозе 1 г в день снизило смертность от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта.

В метаанализ J.H. Yang и соавт. [30] было включено 18 исследований с участием 1424 пациен-

тов (в 15 исследованиях участвовали взрослые и в трех – дети). Во всех исследованиях использовали только добавки с омега-3 ПНЖК в средней дозе 2,7 г/сут (диапазон – 0,25–5,00 г/сут) и средней продолжительностью лечения шесть месяцев (диапазон – 3–18 месяцев). В семи исследованиях участникам с избыточным весом или ожирением помимо приема омега-3 ПНЖК было рекомендовано изменить образ жизни. Метаанализ показал, что у участников, получавших омега-3 ПНЖК, с большей вероятностью наблюдалось улучшение показателей жировой инфильтрации печени по сравнению с участниками, получавшими плацебо (отношение рисков (ОР) = 1,56; 95% ДИ 1,23–1,97). При оценке лабораторных показателей была доказана эффективность терапии омега-3 ПНЖК в снижении ГГТ (стандартизированная разность средних (SMD) = -0,48; 95% ДИ: от -0,64 до -0,31), ТГ (SMD = -0,47; 95% ДИ: от -0,76 до -0,19), АЛТ – 0,50 (95% ДИ: от -0,88 до -0,11) и АСТ – 0,54 (95% ДИ: от -1,04 до -0,05), но не выявлено достоверного снижения ЛПНП (SMD = -0,10; 95% ДИ: от -0,25 до 0,06). Следует отметить, что при проведении этих исследований у пациентов наблюдался лишь незначительный дискомфорт в животе, при этом не было сообщений о серьезных побочных эффектах при приеме омега-3 ПНЖК [30].

Чрезвычайно любопытны результаты метаанализа, опубликованного в 2018 г., включавшего 16 исследований у взрослых и шесть – у детей с НАЖБП [31], в котором оценивали влияние омега-3 ПНЖК на проявления НАЖБП или НАСГ, факторы метаболического риска, печеночные ферменты, содержание жира в печени с помощью методов визуализации (по данным УЗИ и МРТ или магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и/или гистологического исследования биоптатов печени у пациентов с НАСГ). Выявлено статистически значимое снижение АЛТ (-4,63 МЕ/л, 95% ДИ: от -9,18 до -0,08; $p = 0,046$), ГГТ (-5,55 МЕ/л, 95% ДИ: от -9,61 до -1,50; $p = 0,007$), содержания жира в печени (-5,19%, 95% ДИ: от -9,58 до -0,79; $p = 0,021$) и показателей стеатоза по данным УЗИ и МРТ (-0,71, 95% ДИ: от -0,99 до -0,42; $p < 0,001$). Статистически значимое снижение АСТ было показано в исследованиях продолжительностью более шести месяцев (-2,41 МЕ/л; 95% ДИ: от -7,35 до 2,52; $p = 0,338$). Кроме того, при добавлении омега-3 ПНЖК в рацион питания пациентов с НАЖБП было отмечено значительное улучшение показателей липидов крови (ОХ (-8,2 мг/дл; 95% ДИ: от -15,8 до -0,60 мг/дл; $p = 0,035$), в том числе ЛПВП, ЛПНП и ТГ (-24,8 мг/дл; 95% ДИ: от -36,7 до -12,9 мг/дл; $p < 0,001$)) и инсулинорезистентности (-0,54; 95% ДИ: от -0,93 до -0,14; $p = 0,008$). На фоне приема омега-3 ПНЖК произошло достоверное снижение содержания жира в печени (оцениваемое с помощью МРТ или МРС), составившее -5,19% (95% ДИ: от -9,58 до -0,79%; $p = 0,021$) и показателя стеатоза (оцени-

ваемого по УЗИ) $-0,71$ (95% ДИ: от $-0,99$ до $-0,42$; $p < 0,001$). Однако не было получено статистически значимого снижения показателей фиброза и стеатоза при НАСГ ($-0,23$; 95% ДИ: от $-0,56$ до $0,093$; $p = 0,162$ и $-0,09$; 95% ДИ: от $-0,60$ до $0,41$; $p = 0,717$). Следует отметить, что в исследованиях по изучению влияния омега-3 ПНЖК на гистологическую картину доза ЭПК + ДГК была очень низкой ($0,345$ г/сут). На основании результатов данного метаанализа рекомендовано ежедневное потребление 250 мг ДГК детям и примерно $3,0$ г ЭПК + ДГК взрослым.

Тем не менее по результатам двух исследований доказано, что добавление омега-3 ПНЖК способствует улучшению гистологических результатов у пациентов с НАЖБП и НАСГ [41, 42]. В исследовании V. Nobili и соавт. (2014), в которое включено 20 детей, получавших омега-3 ПНЖК в дозе 250 мг/сут в течение 18 месяцев, отмечалось снижение стеатоза ($p < 0,001$), долькового воспаления ($p < 0,05$), однако не было получено статистически значимого снижения показателей фиброза ($p = 0,481$) [41]. В исследовании Y.H. Li и соавт. (2015), которое включало 78 пациентов с НАСГ, получавших ежедневно ПНЖК по 50 мл в соотношении ЭПК и ДГК $1 : 1$ в течение 6 месяцев, отмечалось снижение стеатоза ($p = 0,032$), долькового воспаления ($p = 0,017$) и фиброза ($p = 0,020$). Таким образом, увеличение потребления ПНЖК способствовало регрессу НАСГ. Также в исследовании Li Y.H. у пациентов с НАСГ в начале и через шесть месяцев приема ПНЖК оценивали уровень печеночных ферментов, липидного профиля, маркеров воспаления и окисления. Через шесть месяцев приема ПНЖК показатели АЛТ и АСТ были значительно снижены в группе пациентов, получающих ПНЖК ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, значительно снижались уровни ТГ ($p = 0,015$), С-реактивного белка ($p = 0,045$), малонового диальдегида ($p = 0,048$), коллагена IV типа ($p = 0,023$) и проколлагенового пропептида III типа ($p = 0,039$) [42].

Таким образом, анализ многочисленных исследований применения омега-3 ПНЖК при НАЖБП показал неоднородность результатов, что может быть обусловлено разными источниками и дозами омега-3 ПНЖК. В некоторых исследованиях изучали применение рыбьего жира или растительных масел при НАЖБП и/или НАСГ, что обуславливает актуальность проведения более качественных и масштабных РКИ. Представляется вероятным, что будущие исследования способны подтвердить дозозависимые эффекты и оценить долгосрочную эффективность и безопасность приема добавок с омега-3 ПНЖК.

Полученные к настоящему времени данные клинических исследований с применением добавок с омега-3 ПНЖК у больных НАЖБП показали достоверное снижение АЛТ, ХС и ТГ и повышение

ЛПВП, а также благоприятное влияние на АСТ, ГГТ и уровень ЛПНП.

Заключение

ПНЖК представляют собой класс незаменимых жирных кислот, важных для функционирования печени. Они не синтезируются в организме и должны поступать извне. Дополнительное потребление ПНЖК способствует улучшению липидного профиля, снижению воспаления и уменьшению стеатоза печени. С учетом представленных результатов прием добавок с омега-3 ПНЖК следует рекомендовать пациентам детского и взрослого возраста в качестве адьювантной терапии при НАЖБП совместно со средиземноморской диетой и повышенной физической активностью. Исходя из того что у детей с НАЖБП есть ограничения по фармакологическим вмешательствам, диетические рекомендации и изменение образа жизни представляют собой основополагающие принципы в профилактике и лечении данного заболевания.

Несмотря на наличие доказательной базы, подтверждающей важное значение омега-3 ПНЖК для здоровья печени, их потребление в России остается очень низким, что обусловлено социально-экономическими факторами и пищевыми предпочтениями. В ходе российского исследования (1352 участника, в том числе 23 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет) недостаточность омега-3 ПНЖК была выявлена у 68,5% обследованных, при этом наибольший дефицит отмечался в возрастной группе от 0 до 17 лет (47,4%) [41].

Это указывает на целесообразность применения качественных биологически активных добавок, содержащих полноценные дозировки ЭПК и ДГК. При выборе омега-3 ПНЖК особое значение важно уделять качеству сырья и количеству наиболее биологически ценных компонентов омега-3 ПНЖК – ЭПК и ДГК.

Диетическая добавка «Тройная Омега-3 950 мг» производства компании «Солгар» (США) стандартизирована по содержанию ЭПК (504 мг) и ДГК (378 мг), а также суммарного количества омега-3 ПНЖК (950 мг) в каждой капсуле. Для обеспечения качества продукта при производстве субстанции с целью максимального сохранения ЭПК и ДГК применяется технология холодного прессования. В производстве используется только филейная часть глубоководных сортов рыб. С целью очистки от солей тяжелых металлов используется метод молекулярной дистилляции, поскольку исходное сырье может содержать следы ртути и других токсичных соединений. Метод молекулярной дистилляции позволяет обеспечить высокий профиль безопасности продукта «Тройная Омега-3 950 мг». ☉

Статья подготовлена при поддержке компании «Солгар» (США).

Литература

1. Rong L., Zou J., Ran W., et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13: 1087260. doi: 10.3389/fendo.2022.1087260. PMID: 36726464; PMCID: PMC9884828.
2. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65 (8): 1038–1048.
3. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 54–63.
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7): 1999–2014.e1.
5. Riazzi K., Azhari H., Charette J.H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 7 (9): 851–861.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (2): 24–42.
7. Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2019.
8. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г. и др. Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование). *Терапевтический архив*. 2024; 96 (2): 107–116.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Easl-Easd-Easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–1402.
10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328–357.
11. Glen J., Floros L., Day C., Pryke R. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld): Summary of nice guidance. *BMJ*. 2016; 354: i4428.
12. Katsagoni C.N., Papatheodoridis G.V., Ioannidou P., et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br. J. Nutr*. 2018; 120 (2):164–175.
13. Hassani Zadeh S., Mansoori A., Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 36 (6): 1470–1478.
14. Plaz Torres M.C., Aghemo A., Lleo A., et al. Mediterranean diet and NAFLD: what we know and questions that still need to be answered. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2971.
15. Shi J.P., Xu J.L. Non-drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin. J. Dig*. 2020; 40 (9): 587–590.
16. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean Diet for primary prevention of cardiovascular disease. *New Engl. J. Med*. 2013; 369 (7): 674–645.
17. Properzi C., O'Sullivan T.A., Sherriff J.L., et al. Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2018; 68 (5): 1741–1754.
18. Grandeur C., Grabherr F., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023; 119 (9): 1787–1798.
19. Yurtdaş G., Akbulut G., Baran M., Yılmaz C. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Pediatr. Obes*. 2022; 17 (4): e12872.
20. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216–253.
21. 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.
22. Guo X., Yin X., Liu Z., Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (24): 15489.
23. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol*. 2017; 67 (4): 829–846.
24. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013; 38: 246–254.

25. Pastori D, Baratta F, Carnevale R, et al. Similar reduction of cholesterol-adjusted vitamin e serum levels in simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015; 6 (10): e113.
26. Nagashimada M., Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life.* 2019; 71 (4): 516–522.
27. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon K.A., et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatology.* 2012; 56 (4): 944–951.
28. He X.X., Wu X.L., Chen R.P., et al. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pub. Lic. Sci.* 2016; 11: e0162368.
29. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism.* 2016; 65 (8): 1136–1150.
30. Yang J.H., Guan B.J., Gao H.Y., Peng X.E. Polyunsaturated fatty acid supplementation. Omega-3 and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Medicine.* 2018; 97: e12271.
31. Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Rev.* 2018; 76 (8): 581–602.
32. Rahmani S., Asghari S., et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Res. Phytother.* 2016; 30 (9): 1540–1548.
33. Farzaei M.H., Zobeiri M., Parvizi F., et al. Curcumin in liver diseases: a systematic review on cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients.* 2018; 10 (7): 855.
34. Giordano D et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2011; 18 (1): 102–104.
35. Fisher L.M., daCosta K.A., Kwock L. et al. Gender and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (5): 1275–1285.
36. Martinez Y., Li X., Liu G., et al. The role of methionine in metabolism, oxidative stress and diseases. *Amino acids.* 2017; 49 (12): 2091–2098.
37. Allard J.P., Aghdassi E., Mohammed S., et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J. Hepatol.* 2008; 48: 300–307.
38. Araya J., Rodrigo R., Videla L.A., et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci.* 2004; 106: 635–643.
39. Kang J.X., Wan J.-B., He C. Concise review: regulation of stem cell proliferation and differentiation by essential fatty acids and their metabolites. *Stem. Cells.* 2014; 32: 1092–1098.
40. James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1): 343S–348S.
41. Nobili V., Carpino G., Alisi A., et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2014; 9: e88005.
42. Li Y.-H., Yang L.-H., Sha K.-H., et al. Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7008–7013.
43. Калинченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А. и др. Распространенность дефицита Омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. *Вопросы диетологии.* 2018; 8 (1): 11–16.

The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of NAFLD: Evidence Base

M.G. Ipatova, PhD^{1,2}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{3,4,5}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁴ Russian University of Medicine, Moscow

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Maria G. Ipatova, mariachka1@mail.ru

The aim is to summarize the accumulated data on the role and effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver (NAFLD) based on the results of randomized clinical studies and meta analyzes.

NAFLD is a number of diseases associated with excessive deposition of lipids in the liver and often accompanied by obesity, diabetes, dyslipidemia, an increase in blood pressure and other metabolic disorders. Due to complex pathogenesis, modern methods of treatment with NAFLD are mainly focused on its key links in pathogenesis and associated metabolic disorders. A change in lifestyle and nutrition is recognized as non-drug strategies for treatment. This review article comprehensively discusses the latest achievements in the field of treatment with NAFLD using omega-3 PUFA.

Keywords: NAFLD, diet, nutrients, omega-3 PUFA, clinical trials

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

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Эффективность пробиотиков в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на *Bifidobacterium longum* 35624

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН²,
С.В. Черемушкин, к.м.н.², Д.Н. Андреев, к.м.н.²

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Маев И.В., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. Эффективность пробиотиков в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на *Bifidobacterium longum* 35624. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-50-54

*Исследования, проведенные за последние 15 лет, демонстрируют, что дисбиотические изменения состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК). Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных. Последние метааналитические работы подтвердили положительное влияние пробиотиков на симптоматику СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов. Одним из наиболее изучаемых пробиотических штаммов при лечении СРК является *Bifidobacterium longum* 35624 (ранее *B. infantis* 35624). В экспериментальных исследованиях было показано, что *B. longum* 35624 способен напрямую связываться со слизистой оболочкой толстой кишки и редуцировать нарушения барьерной функции кишечника, наблюдаемые при СРК. Помимо этого, показано, что данный штамм приводит к регрессу висцеральной гиперчувствительности, в том числе поствоспалительного характера. Клинические исследования подтвердили, что использование *B. longum* 35624 у пациентов с СРК, особенно пролонгированный курс приема длительностью до трех месяцев, способствует регрессу симптомов заболевания и улучшению качества жизни. Представленные результаты позволяют рассматривать данный пробиотический штамм как важный компонент комплексной терапии СРК в реальной клинической практике.*

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [1–3]. СРК относится к распространенным функциональным заболеваниям ЖКТ, характеризующимся преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, что опосредует существенное социально-экономиче-

ское бремя [4, 5]. Последний метаанализ, обобщивший результаты 57 исследований (более 400 тыс. участников), продемонстрировал, что общемировая распространенность СРК при использовании критериев Рим-IV среди взрослого населения составляет около 3,8% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 3,1–4,5) [6]. Эти эпидемиологические данные фактически совпадают с результатами недавнего мультинационального исследования, полученными при использовании интернет-опроса респондентов (n = 54 127)

и показавшими, что общемировая частота СРК составляет 4,1% (95% ДИ 3,9–4,2) [7]. Важным для клиницистов с точки зрения эпидемиологической структуры является частое сочетание СРК с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, включая функциональную диспепсию, а также тревожными и депрессивными патологическими состояниями [8, 9].

Изменения кишечной микробиоты при синдроме раздраженного кишечника

Несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику СРК, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует [1, 3, 10]. Вместе с тем результаты исследований, проведенных за последние 15 лет, демонстрируют, что дисбиотические изменения состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза СРК [10, 11].

Дисбиоз – это негативные качественные и количественные изменения микробиома кишечника, приводящие к нарушению иммунного гомеостаза, альтерациям метаболической активности, регрессии колонизационной резистентности [12, 13]. Систематический обзор R. Pittayanon и соавт. (2019), обобщивший результаты 24 исследований, продемонстрировал, что число микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (тип Proteobacteria), Lactobacillaceae и рода *Bacteroides* было увеличено у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой, тогда как количество бактерий рода *Bifidobacterium* было снижено [11].

Важным и общепризнанным фактором риска СРК являются перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции, которые могут являться непосредственным триггером развития дисбиотических изменений [14–16]. В роли каузативного агента ПИ-СРК выступают бактериальные, вирусные и простейшие патогены. Согласно одному из метаанализов, общая распространенность СРК в течение года после инфекционного энтерита составила 10,1% (95% ДИ 7,2–14,1), а спустя 12 месяцев – 14,5% (95% ДИ 7,7–25,5) [17].

Релевантность изменений кишечной микробиоты в генезе симптоматики СРК отмечена в исследованиях, продемонстрировавших негативное влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение заболевания [18]. Показано, что и у пациентов с СРК, и у лиц, перенесших COVID-19, наблюдаются односторонние изменения состава кишечной микробиоты: снижается бактериальное альфа-разнообразие, повышается уровень условно-патогенных микроорганизмов, а также уменьшается доля комменсалов [19, 20]. В метаанализе [21] показано, что у пациентов, перенесших COVID-19, риск развития СРК значительно увеличивается в сравнении с группой контроля (отношение шансов (ОШ) 6,27; 95% ДИ 0,88–44,76). В другой метааналитической работе показано, что обобщенная распространенность СРК после перенесенной COVID-19 составляет 15% (95% ДИ 0,11–0,20) [22].

Помимо этого, одним из аргументов связи изменений кишечной микробиоты и СРК является эффектив-

ность трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) у данной категории пациентов [23, 24]. Действительно, по результатам метаанализа, обобщившего семь исследований (девять когорт, $n = 505$), показаны достоверное снижение тяжести симптомов СРК по опроснику IBS-SSS (СРС: -0,58; 95% ДИ -1,09–(-0,88)) и улучшение качества жизни по опроснику IBS-QoL (СРС: 0,67; 95% ДИ 0,43–0,91) у лиц, перенесших ТФМ [23].

Эффективность пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Современные данные о роли нарушений в кишечной микробиоте при СРК вызвали широкий интерес к новым подходам в терапии, включая применение пробиотиков у этой группы больных [10, 25]. Согласно резолюции Экспертного совета «Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника» (2022), изменение состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза СРК, тогда как назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных [10]. В целом об эффективности пробиотиков свидетельствует ряд метаанализов. Так, результаты метаанализа, обобщившего результаты 43 рандомизированных контролируемых исследований, показали, что относительный риск сохранения симптомов СРК при приеме пробиотиков по сравнению с плацебо составил 0,79 (95% ДИ 0,70–0,89) [26]. Последующая работа продемонстрировала, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптоматики СРК (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,27–2,60), а также способствует улучшению качества жизни пациентов (СРС 0,29; 95% ДИ 0,08–0,50) [27]. Последние метааналитические работы также подтвердили положительное влияние пробиотиков на симптоматику СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов [28, 29]. Последний метаанализ, обобщающий результаты 52 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что пробиотики значительно увеличили общую частоту ответа на терапию (отношение рисков (ОР) 1,64; $p < 0,00001$), субъективное облегчение боли (ОР 1,50; $p = 0,0002$) и частоту облегчения боли в животе (ОР 1,69; $p < 0,00001$) у пациентов с СРК [30]. Что касается конкретных родов, использование штаммов *Bifidobacterium* (ОР 1,76; $p < 0,00001$) способствовало значительному улучшению симптомов у пациентов с СРК [30], однако не каждый штамм *Bifidobacterium* обладает таким потенциалом. Систематический обзор, обобщающий результаты восьми рандомизированных контролируемых исследований, показал, что только в 50% работ было зарегистрировано статистически значимое уменьшение боли в животе после приема добавок с *Bifidobacterium* по сравнению с плацебо [31].

Одним из наиболее изученных пробиотических штаммов при лечении СРК является *B. longum* 35624 (ранее *B. infantis* 35624) [10, 25]. В экспериментальных исследованиях было показано, что *B. longum* 35624 спосо-

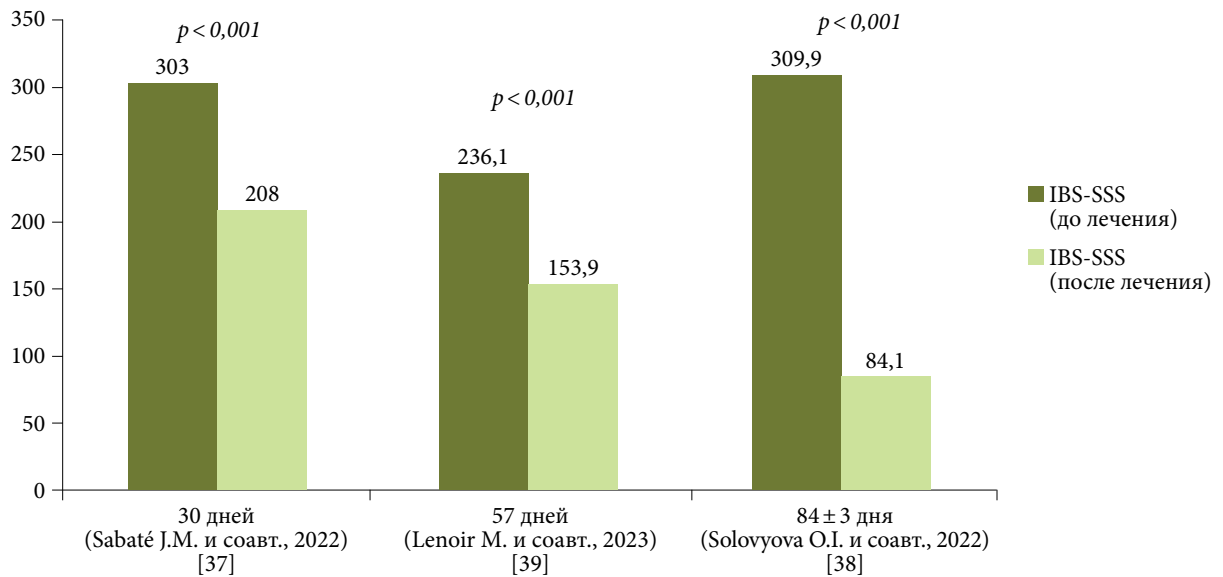


Рис. 1. Эффективность различных по длительности курсов *Bifidobacterium longum* 35624 у пациентов с СРК: опросник тяжести симптомов IBS-SSS ($p < 0,001$) [40]

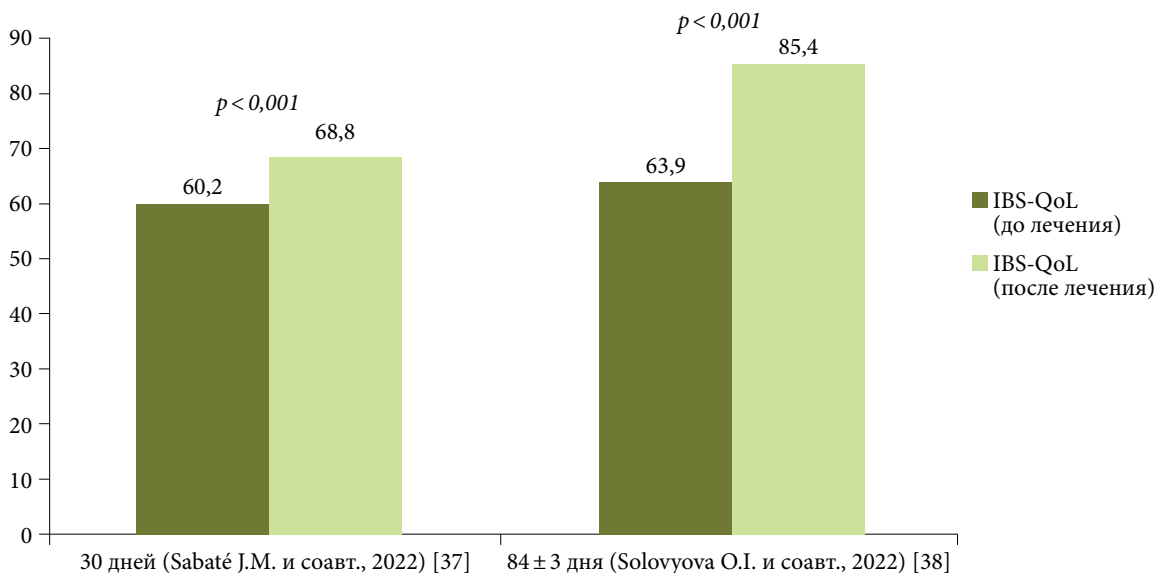


Рис. 2. Эффективность различных по длительности курсов *Bifidobacterium longum* 35624 у пациентов с СРК: опросник качества жизни IBS-QoL [40]

бен напрямую связываться со слизистой оболочкой толстой кишки и редуцировать нарушения барьерной функции кишечника, наблюдаемые при СРК [32]. Помимо этого, показано, что данный штамм приводит к регрессу висцеральной гиперчувствительности, в том числе поствоспалительного характера [33, 34]. Клиническая эффективность *B. longum* 35624 была продемонстрирована в ряде контролируемых и наблюдательных исследований [35–39]. Результаты систематического обзора Д.Н. Андреева и соавт. (2024), обобщивших данные пяти исследований с участием 796 пациентов с СРК, продемонстрировали, что применение *B. longum* 35624 способствует регрессу

симптомов этого заболевания и улучшению качества жизни [40]. Недавние наблюдательные исследования с различными периодами наблюдения показали, что длительный курс *B. longum* 35624 приводит к более выраженному клиническому ответу по основным параметрам по сравнению со стандартной продолжительностью пробиотического курса (30 дней) [38, 39]. Это наглядно иллюстрируют результаты применения опросника тяжести симптомов IBS-SSS (рис. 1), а также опросника качества жизни IBS-QoL (рис. 2) [40]. Стоит отметить, что исследования, проанализированные в систематическом обзоре, включали пациентов с различными подтипами СРК, что позво-



ляет предположить, что этот пробиотический штамм может быть эффективен при любом из них [40]. Применение *B. longum* 35624 рекомендовано Всемирной организацией гастроэнтерологов, Научным сообществом по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциацией для лечения симптомов СРК [10, 25].

Заключение

Дисбиоз у пациентов с СРК является одним из компонентов патогенеза и индукции симптоматики за-

болевания. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных. Использование *B. longum* 35624 у пациентов с СРК, особенно пролонгированный курс приема длительностью до трех месяцев, способствует регрессу симптомов заболевания и улучшению качества жизни. Представленные результаты позволяют рассматривать данный пробиотический штамм как важный компонент комплексной терапии СРК в реальной клинической практике. ●

Литература

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
2. Dumitrascu D.L., Babin A., Bordin D.S., et al. Recent data on irritable bowel syndrome from some central and east european countries. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2020; 29 (2): 247–250.
3. Hung T.H., Wang C.Y., Lee H.F. Update in diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Tzu Chi Med. J.* 2023; 35 (4): 306–311.
4. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40 (9): 1023–1034.
5. Bosman M.H.M.A., Weerts Z.Z.R.M., et al. The socioeconomic impact of irritable bowel syndrome: an analysis of direct and indirect health care costs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21 (10): 2660–2669.
6. Oka P., Parr H., Barberio B., et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (10): 908–917.
7. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study. *Gastroenterology*. 2021; 160 (1): 99–114.e3.
8. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С. и др. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием римских критериев III–IV пересмотра. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (9): 1099–1108.
9. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2019; 50 (2): 132–143.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 9–18.
11. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology*. 2019; 157 (1): 97–108.
12. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat. Rev. Genet.* 2017; 18 (11): 690–699.
13. Toribio-Mateas M. Harnessing the power of microbiome assessment tools as part of neuroprotective nutrition and lifestyle medicine interventions. *Microorganisms*. 2018; 6 (2): 35.
14. Wang L., Alammar N., Singh R., et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020; 120 (4): 565–586.
15. Маев И.В., Черемускин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М.: Прима Принт, 2019.
16. Pimentel M., Lembo A. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65 (3): 829–839.
17. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152 (5): 1042–1054.e1.
18. Marasco G., Cremon C., Barbaro M.R., et al. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut*. 2023; 72: 484–492.
19. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8.
20. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706.
21. Marasco G., Maida M., Cremon C., et al. Meta-analysis: post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2023; 58 (1): 6–15.
22. Wang Z., Peng Y., Chen M., et al. The prevalence of irritable bowel syndrome after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and their association: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (5): 1865.
23. Samuthpongton C., Kantagowit P., Pittayanon R., et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 1039284.
24. Wang Y., Hu Y., Shi P. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the effectiveness of fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2024; 24 (1): 217.

25. Andreev D.N., Maev I.V. The role of probiotics in current algorithms for the treatment of irritable bowel syndrome: a review. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (5): 336–342.
26. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (10): 1547–1561.
27. Zhang Y., Li L., Guo C., et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16 (1): 62.
28. Sun J.R., Kong C.F., Qu X.K., et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2020; 26 (2): 66–77.
29. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 41: 101154.
30. Zhang W.X., Shi L.B., Zhou M.S., et al. Efficacy of probiotics, prebiotics and synbiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Med. Microbiol.* 2023; 72 (9).
31. Pratt C., Campbell M.D. The effect of bifidobacterium on reducing symptomatic abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2020; 12 (3): 834–839.
32. Charbonneau D., Gibb R.D., Quigley E.M. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*. 2013; 4 (3): 201–211.
33. Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B., McRorie J. Effects of *Bifidobacterium infantis* 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (11): 3179–3186.
34. McKernan D.P., Fitzgerald P., Dinan T.G., Cryan J.F. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22 (9): 1029–1035, e268.
35. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128 (3): 541–551.
36. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (7): 1581–1590.
37. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (7): 732–744.
38. Solovyova O.I., Nekrasova A.S., Topalova Yu.G., et al. The effect of *Bifidobacterium longum* 35624* long-term intake on the symptoms and life quality of patients with irritable bowel syndrome: the results of an observational trial. *RMJ*. 2022; 8: 15–22.
39. Lenoir M., Wienke J., Fardao-Beyler F., Roese N. An 8-week course of *Bifidobacterium longum* 35624* is associated with a reduction in the symptoms of irritable bowel syndrome. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2023; 13.
40. Andreev D.N., Bordin D.S., Maev I.V., Cheremushkin S.V. Effectiveness of *Bifidobacterium longum* 35624 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Microb. Health Dis.* 2024; 6: e998.

Efficiency of Probiotics in the Treatment of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Focus on *Bifidobacterium Longum* 35624

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS², S.V. Cheryomushkin, PhD², D.N. Andreev, PhD²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³Tver State Medical University

Contact person: Dmitry N. Andreev, dna-mit8@mail.ru

*Research conducted over the past 15 years demonstrates that dysbiotic changes in the composition and function of the intestinal microbiota are an integral part of the pathogenesis of IBS. The use of probiotics with proven efficacy and meeting modern requirements is a reasonable strategy for optimizing the treatment of such patients. Recent meta-analytical studies have confirmed the positive effect of probiotics on the symptoms of IBS, but this effect depends on the strains included in the probiotics. One of the most studied probiotic strains in the treatment of IBS is *Bifidobacterium longum* 35624 (formerly *Bifidobacterium infantis* 35624). Experimental studies have shown that *Bifidobacterium longum* 35624 is able to directly bind to the colon mucosa and reduce the disruption of the intestinal barrier function observed in IBS. In addition, it has been shown that this strain leads to regression of visceral hypersensitivity, including post-inflammatory hypersensitivity. Clinical studies have confirmed that the use of *Bifidobacterium longum* 35624 in patients with IBS, especially a prolonged course of administration lasting up to 3 months, contributes to the regression of disease symptoms and an improvement in the quality of life. The presented results allow us to consider this probiotic strain as an important component of complex therapy for IBS in real clinical practice.*

Keywords: irritable bowel syndrome, dysbiosis, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624



Содержит уникальный¹ штамм **Bifidobacterium Longum 35624®** для облегчения проявлений раздраженного кишечника (абдоминальная боль, нарушение стула, вздутие)^{2, 3, 4}



Единственный пробиотик с уровнем доказательности **A1**, вошедший в рекомендации НСОИМ и РГА⁵



Один из самых изученных штаммов в мире, более 50 публикаций



1 капсула в день и 1 упаковка на курс⁴

1. Продукт не имеет аналогов по штаммам / комбинации штаммов в РФ (B.Longum 35624®) по данным DSM на 25.03.2024
2. Williams N.T. Probiotics. Am. J. Health Syst. Pharm. 2010 Mar. 15; 67 (6): 449–58.
3. Среди пробиотиков, рекомендованных при СРК, уровень доказательности – 2. World Gastroenterology Organization* Global Guidelines Probiotics and prebiotics, February 2023. * WGO - Всемирная организация гастроэнтерологов.
4. Инструкция (дополнительная информация для потребителей) Симбиозис Альфлорекс
5. Практические рекомендации НСОИМ и РГА по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых (2024)

ООО «БИОКОДЕКС», 119049, г. Москва, пер. Якиманский, д. 6, стр. 1. **Тел.:** +7(495)783-26-80.

E-mail: phv@biocodex-corp.ru. **biocodex.ru** AM.01.48.01.003.R.000059.03.24 от 07.03.2024

На правах рекламы

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

¹ Северо-Кавказский
федеральный
университет,
Ставрополь

² Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

³ Башкирский
государственный
медицинский
университет, Уфа

Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии

А.Э. Бакирова¹, Д.Г. Алексеев, к.б.н.¹, А.С. Парцерняк, д.м.н.²,
Б.А. Бакиров, д.м.н.³

Адрес для переписки: Анна Эдуардовна Бакирова, bakirovanna@gmail.com

Для цитирования: Бакирова А.Э., Алексеев Д.Г., Парцерняк А.С., Бакиров Б.А. Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 56–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-56-62

Железодефицитная анемия является одним из наиболее распространенных заболеваний мирового населения с хорошо изученным патогенезом и этиологией, однако это не привело к снижению распространенности данной патологии. В последнее время многими авторами предполагается значимый вклад кишечной микробиоты в этиологию данной патологии. Проведен обзор литературы, посвященный исследованию влияния количественного и качественного состава кишечной микробиоты в развитии железодефицитной анемии, а также влияния железа на микрофлору толстого кишечника. Особый интерес представляет изучение применения пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков в лечении железодефицитной анемии. Несмотря на большое количество публикаций на эту тему, требуются дополнительные исследования эффективности применения препаратов данной группы к стандартной терапии препаратами железа, а также использования метабиотиков в предупреждении развития железодефицита.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, микробиота, пробиотики, пребиотики, синбиотики

Введение

Железодефицитная анемия – состояние, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на фоне дефицита сывороточного железа, выявляемое почти у 40% населения в развивающихся странах и почти у 10% жителей развитых стран. Основными причинами данного состояния являются недостаток в рационе продуктов, богатых железом, или неспособность организма усваивать поступившее с пищей железо по приобретенным или генетическим причинам. Дефицит железа является причиной анемии, приводящей к ненадлежащей оксигенации органов и тканей, что ведет за собой нарушение гомеостаза организма [1, 2].

Потребность в железе вследствие возрастающего его расхода увеличивается во время беременности более чем у 50% беременных женщин в развивающихся странах [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает, что около 50% всех случаев анемии вызваны дефицитом железа [5]. По данным ВОЗ, анемию, вызванную дефицитом железа, можно классифицировать на три стадии, на-

чиная от легкой формы до тяжелой анемии с низким уровнем гемоглобина (< 70 г/л для детей до пяти лет и беременных женщин и < 80 г/л у детей старше пяти лет, подростков и взрослых). Анемия тяжелой степени влияет на когнитивные и физические функции человека, что приводит у пациентов к хронической усталости и снижению работоспособности [6, 7], но такие состояния поддаются коррекции с помощью диеты или лечения препаратами железа. Наиболее распространенными причинами дефицита железа являются низкая растворимость железа, поступающего с продуктами питания и, следовательно, низкая биодоступность, а также потеря крови вследствие кровотечения [8]. Существует несколько вариантов поступления железа в организм: прием продуктов с большим содержанием железа, прием пищевых добавок либо лекарственных средств и, в крайних случаях, переливание эритроцитарной массы [9]. Особое значение имеет тип получаемого железа и вариант его усвоения [4, 10]. Такие продукты, как овощи, мясо и животные субпродукты, являются отлич-



ным источником железа, а ферментация овощей улучшает усвоение железа. Молочная кислота, вырабатываемая лактобактериями, способствует увеличению биодоступности железа, поэтому использование пробиотических бактерий может улучшить усвоение железа [8, 11, 12]. Увеличение численности населения планеты и его благополучие прямо пропорциональны объему потребления железа и в значительной степени зависят от состава микробиоты кишечника [7, 12, 14]. Значительное количество исследований подтверждают связь биодоступности железа и его абсорбции с активностью микроорганизмов в кишечнике [15–17]. Кроме того, уровень железа влияет на вирулентность многих патогенов [18]. Более 90% пищевого железа экскретируется с калом, влияя на микрофлору кишечника, при этом лишь небольшая часть встраивается в метаболические пути организма [19]. Содержащиеся в пище ингибиторы абсорбции, такие как полифенолы и фитаты, дозозависимо ингибируют всасывание негемового железа, а также кальций и животные белки опосредованно влияют на связывание железа в кишечнике. Витамин С усиливает усвоение железа в кишечнике, особенно если аскорбиновая кислота включена в рацион с продуктами с высокой доступностью негемового железа (пища, богатая овощами). Аскорбиновая кислота при низком pH желудка образует хелат с трехвалентным железом (Fe^{3+}), который сохраняется и остается растворимым в щелочной среде двенадцатиперстной кишки [20]. Таким образом, невозможно отрицать значение влияния железа на функционирование организма и его участие во многих метаболических процессах, однако поступление железа в организм не гарантирует его усвоение в связи со значительным влиянием микробиома на снижение биодоступности и абсорбции при дисбиозе толстого и тонкого кишечника и преобладания условно-патогенной флоры.

Метаболизм железа

Роль железа в организме человека крайне велика, так как оно играет ключевую роль в метаболических процессах. Наиболее изученные функции железа – транспортировка и хранение кислорода, синтез гормонов, репликация ДНК, контроль клеточного цикла, фиксация азота и антиоксидантные свойства [13, 21]. Количество железа в организме взрослого человека составляет 3,5–4,0 г, большая часть которого содержится в гемоглобине [4]. Транспорт железа в пищеварительной системе контролируется несколькими железосвязывающими белками – трансферрином, лактоферрином и бактериоферритином. В целом мужчины связываются с железом благодаря кислой среде желудка, что помогает поддерживать его в растворимом состоянии для последующего всасывания в щелочных условиях двенадцатиперстной кишки. Железо, связанное муцином, впоследствии проходит

через клеточную мембрану слизистой оболочки и после прохождения внутрь клеток, при помощи цитоплазматического железосвязывающего белка мобилферрина, попадает на базолатеральную сторону, откуда оно экспортируется в плазму крови. Всасывание гемового и негемового железа в слизистой оболочке кишечника происходит благодаря различным транспортным процессам и регуляторным белкам [22]. Именно на этом этапе уровень ферритина считается наиболее надежным маркером дефицита железа [21].

Микробиота и дефицит железа

Микробиота желудочно-кишечного тракта человека играет важную роль в обмене веществ, оказывая влияние на жизненно важные функции человеческого организма. Баланс в диете и поступающих питательных веществах регулируется здоровым ростом микробиоты в первые годы жизни человека [23–26]. Для сохранения и поддержания количественного и качественного состава кишечной микробиоты и с целью профилактики дисбактериоза показано назначение пробиотиков и пребиотиков перорально, а также путем трансплантации фекальной микробиоты или другими методами [23].

Микробиота кишечника взрослых и детей зависит от нескольких факторов, таких как возраст, этническая принадлежность, место проживания, образ жизни и питания [24]. Диета с содержанием цельно-зерновых продуктов и свежих фруктов, растворимой и нерастворимой клетчатки, овощей и орехов помогает сохранять баланс микробиома [14, 27]. Физиологические и неврологические последствия дефицита железа хорошо изучены и описаны многими авторами, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки его влияния на развитие кишечной микробиоты [28, 29]. В литературе описаны различные варианты всасывания железа, наиболее характерные после коррекции диеты или приема пищевых добавок [9]. Однако показано, что ключевая роль абсорбции железа обусловлена растворимостью пероральных препаратов в кишечнике.

Исследования, направленные на анализ влияния железа на микробиоту кишечника, представлены как положительными, так и отрицательными результатами. В одном из исследований, у младенцев в Африке кишечная флора изменилась в результате обогащения железом, что привело к уменьшению количества бифидобактерий, а также увеличению *Enterobacteriaceae* и некоторых специфических энтеропатогенов (патогенная *E. coli*). Кроме того, в том же исследовании было отмечено, что обогащение железом рациона питания повышало уровень фекального кальпротектина, инициируя воспаление кишечника [30]. Также было показано, что снижение уровня железа приводило к увеличению частоты кишечных инфекций, обусловленного изменением состава микробиоты кишечника [31].

В исследовании, проведенном у молодых женщин на юге Индии, выявлено, что низкий уровень железа коррелировал с низким уровнем лактобактерий в кале [32].

В исследовании Y. Shadi была показана роль железодефицитной анемии, влияющей на экспрессию гемоглобиноксигеназа-2, которая является модулятором моторики кишечника и, соответственно, принимает участие в патогенезе развития синдрома раздраженного кишечника [33]. По результатам анализа более чем двухсот пациентов разного пола с различными подтипами синдрома раздраженного кишечника было показано увеличение встречаемости железодефицитной анемии на 50% по сравнению с общей популяцией.

Как дефицит, так и избыток железа играют роль в дисбиозе кишечной микробиоты, а также развитии воспалительного процесса вплоть до колоректального рака [27, 34, 35]. Определены специфические бактерии, такие как *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecalis* и *Clostridia*, приводящие к развитию кишечных патологий, продуцирующих сероводород и вторичные соли желчных кислот, способствующие усилению воспаления и ускорению канцерогенеза [36, 37]. Также определены некоторые бактерии, в т.ч. *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus acidophilus*, которые предотвращают воспаление кишечника [38].

Регуляция поглощения железа бактериями

Бактерии обычно регулируют метаболизм железа в ответ на доступность железа, причем эта регуляция опосредуется белком-регулятором поглощения железа (Fur), который контролирует железозависимую экспрессию генов. В присутствии железа данный белок-регулятор образует комплекс с трехвалентным железом, который, в свою очередь, связывается с Fur-боксами бактериальной ДНК, подавляя транскрипцию генов, кодирующих белки и участвующих в транспорте железа. В отсутствие железа Fur-белок прекращает супрессию генов, приводя к их экспрессии [15]. Тем не менее набор регуляторных функций генов более разнообразен. Белок-регулятор Fur также может действовать как положительный регулятор транскрипции генов посредством супрессии регуляторной РНК или активации экспрессии генов, что предотвращает рекрутирование репрессоров. Белок также может напрямую активировать экспрессию генов и действовать как активатор и супрессор транскрипции в отсутствие железа, но это свойственно ограниченному числу патогенных бактерий [39]. Кроме того, белок-регулятор регулирует запас железа в бактериях [15] и в целом представляет собой нечто большее, чем простой супрессор поглощения железа, поскольку он объединяет несколько биологических путей (экспрессия факторов патогенности и механизмы выживания для устойчивости к кислотным и окислительным стрессам), способствуя вирулентности бактериальных патогенов [39].

Роль железа во взаимодействиях хозяина и микробиома

Кишечная микробиота состоит из триллионов микроорганизмов, принадлежащих к сотням различных видов. Микробиота в организме человека представлена бактериями, археями (одноклеточные организмы без ядра, которые более тесно связаны с эукариотами, чем с бактериями), грибами (в основном дрожжами) и микробными эукариотами и вирусами/фагами [40]. У человека в микробиоме кишечника доминируют пять бактериальных типов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*). Менее распространенные типы *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Spirochetes* и TM7. Бактерии в кишечнике обеспечивают функциональные черты, которые люди не могут развить самостоятельно: синтез витаминов группы В, заменимых и незаменимых аминокислот, антимикробных веществ, короткоцепочечных жирных кислот [41]. Некоторые метаболические, физиологические и иммунологические особенности взаимосвязаны с мутуалистическими ассоциациями и кишечным микробным сообществом. Микробиом кодирует больше пищеварительных ферментов, чем его хозяин, и помогает таким образом расщеплять неперевариваемые макромолекулы (полисахариды и т.д.) или синтезировать определенные витамины. Микробиом также участвует в развитии и регуляции функций иммунной системы, созревании клеток эпителия и защите хозяина от патогенов, обеспечивая устойчивость к колонизации [42, 43, 44]. Среди факторов, которые влияют на бактериальный состав в кишечнике, определяющее значение имеет наличие или отсутствие доступного субстрата в окружающей среде. Железо имеет решающее значение для роста и пролиферации большинства бактерий и оказывает прямое влияние на взаимодействие хозяина и микробиоты. У млекопитающих нижний отдел желудочно-кишечного тракта, слепая кишка и ободочная кишка содержат множество разных микробных сред обитания с различной плотностью микробов. Сначала микробная плотность увеличивается от проксимального к дистальному отделу кишечника, в желудке – 10^1 бактерий/г содержимого, в двенадцатиперстной кишке – 10^3 бактерий/г, в тощей кишке – 10^4 бактерий/г, в подвздошной кишке – 10^7 бактерий/г, в толстой кишке – до 10^{12} бактерий/г. В микробном сообществе тонкого кишечника преобладают быстрорастущие факультативные анаэробы, которые переносят комбинированное воздействие желчной кислоты и антимикробных соединений, вырабатываемых хозяином.

По данным авторов A. Dostal и соавт., прием большого количества железа в дозе 50 мг четыре дня в неделю в течение 266 дней не сказался на воспалении кишечника, а концентрация основных микроорганизмов и короткоцепочечных жирных кислот (продуцируемых пробиотиком) в фекалиях не изменилась [45]. Предыдущее исследование, про-

веденное на крысах теми же авторами, показало, что крысы с дефицитом железа имели значительно более низкие концентрации бутирата и пропионата (продуцируемые в основном группой *Roseburia* spp./*Eubacterium rectale*), а состав микробиоты их кишечника и слепой кишки был значительно модифицирован [46]. Этот факт доказывает, что дефицит железа оказывает существенное влияние на микробиоту кишечника, а избыток железа – нет.

Сегодня важный представитель типа *Firmicutes*, класса *Clostridium* и семейства *Ruminococcaceae* стал самой распространенной бактерией в микробиоме кишечника здоровых взрослых, что составляет более 5% от общей бактериальной популяции, а в некоторых случаях – до 15% [47]. Это наиболее важная бактерия, продуцирующая бутират в толстой кишке, который считается биомаркером здоровья человека, и снижение ее популяции приводит к воспалительному процессу, что коррелирует с воспалительными заболеваниями кишечника и раком толстого кишечника [48].

Таким образом, эта бактерия считается ценным потенциальным биомаркером в дифференциальной диагностике язвенного колита и болезни Крона, а также является потенциально активным компонентом пробиотиков для перспективной терапевтической стратегии при различных кишечных заболеваниях [49]. Согласно результатам NGS-теста одного из исследований, этот вид составлял 3,17% от общего числа у здоровых субъектов, был снижен до 2,65% у пациентов с железодефицитной анемией и увеличивался до 6,12% после приема добавок железа. Тем не менее данные анализа NGS не показали существенных отличий в группе пациентов с анемией до и после приема добавок железа, подтвержденных проверочными экспериментами методом ПЦР.

В другом клиническом исследовании было показано, что снижение количества *Faecalibacterium* является важным биомаркером у субъектов с гестационной анемией по сравнению с контрольной группой [50].

Пробиотики, пребиотики и синбиотики в коррекции дефицита железа

Дефицит железа для населения всего мира имеет большое значение, поэтому крайне важно реализовать соответствующие стратегии для борьбы с данной проблемой. Наиболее часто предлагают оптимизированные программы питания, добавки железа в продукты питания на этапе производства, БАДы с железом, а также пробиотики, пребиотики и комбинированные препараты [3, 51, 53].

Систематический обзор показал, что использование *Lactobacillus plantarum* 299v помогает в профилактике железодефицитной анемии. Было обнаружено, что этот пробиотик улучшает пищевое всасывание негемового железа у активных представителей европеоидной расы [8]. Розен и соавт. [53] использовали *L. plantarum* 299v для лечения

дефицита железа у детей в комбинации с низкими дозами сульфата железа (1–3 мг/кг/день) или без него. Исследователи не выявили существенных различий по уровню ферритина у субъектов, принимавших препарат на основе пробиотика *L. plantarum* 299v по сравнению с контролем. Не было выявлено связи с уровнем ферритина и применением пробиотиков.

В другом исследовании, проведенном на крысах, изучали влияние перорального многовидового пробиотика (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. Lactis* W51, *B. Lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus Lactis* W19 и *Lc. Lactis* W58 в равных пропорциях), который вводили в низких ($2,5 \times 10^9$) и высоких (1×10^{10}) дозах. Исходно в обеих группах был низкий уровень сывороточного железа. Результаты исследования показали, что увеличение дозы на один логарифм влияет на общее количество пробиотиков в кале. Что касается железосвязывающей способности, она была выше в группе пробиотиков с высокими дозами. Следовательно, уровень железа в печени, поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке был выше в группе пациентов, получавших высокие дозы пробиотиков [54].

Одно из интересных объяснений увеличенной биодоступности приводится для *Lactobacillus plantarum*, который увеличивает количество гидратированного трехвалентного железа Fe(III) посредством молочнокислой ферментации, что, в свою очередь, приводит к усилению всасывания железа [55]. В другом исследовании *C. Elegance* приводятся данные по бактериальным сидерофорам, увеличивающим митохондриальную биодоступность, что может быть актуально для человека [56].

Пребиотики – это функциональные пищевые компоненты, которые стимулируют рост и колонизацию полезных бактерий в кишечнике и в конечном итоге улучшают здоровье организма. Заметную роль в физиологии кишечника играет роль колонизации кишечной микробиоты. Для эффективного снижения риска некоторых заболеваний (онкопатология, гиперхолестеринемия) можно воспользоваться пребиотиками, такими как галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин и пектин. Эти компоненты помогают воссоздать идеальную микробиоту кишечника и поддерживать ее баланс [57]. Пробиотические фруктаны (селективные источники углерода) укрепляют здоровье с помощью снижения уровня мочевины, мочевой кислоты, аммиака и азотистых соединений. Несколько исследований показали, что фруктаны, такие как инулин, оказывают благотворное воздействие на толстый кишечник двумя путями: с помощью прямого воздействия на толстый кишечник и кишечную микробиоту, а также опосредованно влияя на обмен веществ и снижая риск заболеваний [58].

В одном из исследований пектин был соединен с наночастицами железа в качестве матрицы для доставки *L. Plantarum* CIDCA 83114. Ученые исследовали

довали биофизическую стабильность железо-пектиновых наночастиц и проанализировали их эффект. Результаты показали, что железо не токсично для пробиотических клеток и не влияет на жизнеспособность бактерий, а это означает, что они эффективны как для доставки железа, так и для стабилизации бактерий. Данные результаты можно использовать в качестве альтернативного решения для преодоления дефицита железа [59]. В другом экспериментальном исследовании с крысами показано, что прием неочищенных пребиотических галактоолигосахаридов в течение трех-четырех недель привел к улучшению усвоения микроэлементов, таких как Са, Mg и Fe [60].

Другая работа была направлена на предупреждение гастроинтестинальных осложнений во время приема пероральных форм железа, в котором исследователи предложили новый подход к доставке ионов железа в кишечный тракт. Благодаря разработке и синтезу макромолекулярных производных инулина, которые стали способны образовывать комплекс с железом, были получены два различных сополимера на основе инулина: карбоксилированное производное инулина, полученное путем дериватизации инулина с янтарным ангидридом, и тиолированное/карбоксилированное производное путем реакции с цистеином. Полученные производные были протестированы в качестве комплексообразующих агентов железа для получения двух различных комплексов – INU-SA-Fe^{III} и INU-SA-Cys-Fe^{III} [61].

Результаты работы по оценке эффективности синбиотиков, проведенной в течение трех месяцев, показали улучшение усвоения железа в организме у детей младшего школьного возраста (9–12 лет). Дети были разделены на две группы: кто получал добавки железа в виде сиропа (два раза в неделю) и кто употреблял синбиотическую

смесь – *Lactobacillus plantarum* Dad 13 и фруктоолигосахарид в кисломолочном продукте (шесть раз в неделю). В результате между пациентами обеих групп не было отмечено существенных различий. Возможно, из-за высокого социально-экономического статуса детей, включенных в исследование, клинико-лабораторные проявления железодефицитной анемии были недостаточными для получения достоверных результатов. Однако наибольшее присутствие *E. Coli* наблюдалось среди тех детей, кто пил только сироп с добавками железа, а большее количество бифидобактерий выявлено в кале тех, кто употреблял синбиотическую смесь [51].

Заключение

Метаболизм железа включает в себя множество процессов, и, даже если исключить генетические дефекты, существует несколько причин дефицита железа у человека. Для достижения желаемого уровня железа в организме можно использовать пробиотики, пребиотики и синбиотики. Существенное значение имеет исследование способности пробиотиков выступать в качестве переносчиков железа, преобразовывать железо в доступную форму или создавать метаболиты, которые косвенно увеличивают содержание железа и его всасывание в кишечнике. Проведенные в этом направлении немногочисленные исследования уже имеют многообещающие результаты. Модуляция кишечной микробиоты с помощью приема пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков может повлиять на интенсивность всасывания железа, при этом существенное значение имеет тип потребляемого железа. Цитотоксичность неабсорбированного железа на клетки кишечника (энтероциты) обуславливает необходимость дополнительных исследований, и адаптированные продукты могут стать отличным вариантом выбора в лечении дефицита железа. ☉

Литература

1. Das N.K., Schwartz A.J., Barthel G., et al. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis. *Cell. Metab.* 2020; 31: 115–130. e6.
2. Yaskolka Meir A., Tsaban G., Zelicha H., et al. A green-Mediterranean diet, supplemented with Mankai duckweed, preserves iron-homeostasis in humans and is efficient in reversal of anemia in rats. *J. Nutr.* 2019; 149: 1004–1011.
3. Jia H.X., Han J.H., Li H.Z., et al. Mineral intake in urban pregnant women from base diet, fortified foods, and food supplements: focus on calcium, iron, and zinc. *Biomed. Environ. Sci.* 2016; 29: 898–901.
4. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3: a011866.
5. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015.
6. Da Silva W.R., Silveira L., Fernandes A.B. Diagnosing sickle cell disease and iron deficiency anemia in human blood by Raman spectroscopy. *Lasers Med. Sci.* 2019; 35: 1065–1074.
7. Gupta A. Iron Metabolism in Human Body. In: *Nutritional Anemia in Preschool Children*; Springer: Singapore, 2017.
8. Vonderheid S.C., Tussing-Humphreys L., Park C., et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of probiotic species on iron absorption and iron status. *Nutrients.* 2019; 11: 2938.
9. Reddy M.B. Algorithms to assess non-heme iron bioavailability. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2005; 75: 405–412.
10. Hoppe M., Önnings G., Berggren A., Hulthén L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Brit. J. Nutr.* 2015; 114: 1195–1202.

11. Marciano R., Santamarina A.B., de Santana A.A., et al. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *Brit. J. Nutr.* 2015; 113: 901–908.
12. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1832–1843.
13. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C., et al. Diet and the human gut microbiome: an international review. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65: 723–740.
14. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodríguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol. Rev.* 2003; 27: 215–237.
15. Braun V., Hantke K. Recent insights into iron import by bacteria. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2011; 15: 328–334.
16. Xi R., Wang R., Wang Y., et al. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing. *BMC Oral Health.* 2019; 19: 255.
17. Beasley F.C., Marolda C.L., Cheung J., et al. Staphylococcus aureus transporters Hts, Sir, and Sst capture iron liberated from human transferrin by Staphyloferrin A, Staphyloferrin B, and catecholamine stress hormones, respectively, and contribute to virulence. *Infect. Immun.* 2011; 79: 2345.
18. Cherayil B.J., Ellenbogen S., Shanmugam N.N. Iron and intestinal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27: 523–528.
19. Ems T., St Lucia K., Huecker M.R. Biochemistry, Iron Absorption. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204>.
20. Van de Lagemaat M., Amesz E.M., Schaafsma A., Lafeber H.N. Iron deficiency and anemia in iron-fortified formula and human milk-fed preterm infants until 6 months post-term. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 1263–1271.
21. Shubham K., Anukiruthika T., Dutta S., et al. Iron deficiency anemia: a comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends Food Sci. Technol.* 2020; 99: 58–75.
22. Cammarota G., Ianiro G., Bibbò S., Gasbarrini A. Gut microbiota modulation: Probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern. Emerg. Med.* 2014; 9: 365–373.
23. Gabbianelli R., Damiani E. Epigenetics and neurodegeneration: role of early-life nutrition. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 57: 1–13.
24. Kim Y.S., Unno T., Kim B.-Y., Park M.-S. Sex differences in gut microbiota. *World J. Mens Health.* 2020; 38: 48–60.
25. Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr. Rev.* 2012; 70: S38–S44.
26. Kim S.R., Kim K., Lee S.A., et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose – response meta-analysis. *Nutrients.* 2019; 11: 826.
27. Boran P., Baris H.E., Kepenekli E., et al. The impact of vitamin B12 deficiency on infant gut microbiota. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179: 385–393.
28. Deschemin J.C., Noordine M.L., Remot A., et al. The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. *FASEB J.* 2016; 30: 252–261.
29. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309–1316.
30. Jaeggi T., Kortman G.A.M., Moretti D., et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015; 64: 731.
31. Simonyté Sjödin K., Domellöf M., Lagerqvist C., et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68: 2095–2097.
32. Balamurugan R., Mary R.R., Chittaranjan S., et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *Brit. J. Nutr.* 2010; 104: 931–934.
33. Shadi Y., Jennifer C. High prevalence of subclinical iron deficiency in patients with irritable bowel syndrome: 1829. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: S541.
34. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S., et al. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018; 11: 101–109.
35. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 661–672.
36. Gagniere J., Raisch J., Veziat J. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22: 501–518.
37. Gao Z., Guo B., Gao R., et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 20.
38. Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. *Wien. Med. Wochenschr.* 2016; 166: 431–436.
39. Sarvan S., Butcher J., Stintzi A., Couture J.-F.J.B. Variation on a theme: investigating the structural repertoires used by ferric uptake regulators to control gene expression. *Biomaterials: an International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine.* 2018; 31 (5): 681–704.
40. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449 (7164): 804.
41. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464 (7285): 59.
42. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009; 136 (1): 65–80.
43. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012; 336 (6086): 1262–1267.

44. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7 (7): 688–693.
45. Dostal A., Baumgartner J., Riesen N., et al. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: a randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Brit. J. Nutr.* 2014; 112: 547–556.
46. Dostal A., Chassard C., Hilty F.M., et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J. Nutr.* 2012; 142: 271–277.
47. Miquel S., Martin R., Rossi O., et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16: 255–261.
48. Ferreira-Halder C.V., Faria A.V.S., Andrade S.S. Action and function of Faecalibacterium prausnitzii in health and disease. *Best Pr. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31: 643–648.
49. Lopez-Siles M., Duncan S.H., Garcia-Gil L.J., Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J.* 2017; 11: 841–852.
50. Long Y., Liang F., Guo R., et al. Gut microbiota signatures in gestational anemia. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 549678.
51. Helmyati S., Rahayu E.S., Kandarina B.J.I., Juffrie M. No Difference between Iron Supplementation Only and Iron Supplementation with Synbiotic Fermented Milk on Iron Status, Growth, and Gut Microbiota Profile in Elementary School Children with Iron Deficiency. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2020, 16: 220–227.
52. Perez-Conesa D., Lopez G., Ros G. Effect of probiotic, prebiotic and synbiotic follow-up infant formulas on iron bioavailability in rats. *Food Sci. Technol. Int.* 2007; 13: 69–77.
53. Rosen G.M., Morrissette S., Larson A., et al. Use of a probiotic to enhance iron absorption in a randomized trial of pediatric patients presenting with iron deficiency. *J. Pediatr.* 2019; 207: 192–197. e1.
54. Skrypnik K., Bogdanski P., Schmidt M., Suliburska J. The effect of multispecies probiotic supplementation on iron status in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 192: 234–243.
55. Scheers N., Rossander-Hulthen L., Torsdottir I., Sandberg A.S. Increased iron bioavailability from lactic-fermented vegetables is likely an effect of promoting the formation of ferric iron (Fe³⁺). *Eur. J. Nutr.*, 2016.
56. Qi B., Han M. Microbial siderophore enterobactin promotes mitochondrial iron uptake and development of the host via interaction with ATP synthase. *Cell.* 2018; 175: 571–582. e11.
57. Tunland B. Chapter 9 – dysbiosis of the microbiota: therapeutic strategies utilizing dietary modification, pro- and prebiotics and fecal transplant therapies in promoting normal balance and local gi functions. In: *Human Microbiota in Health and Disease*. Tunland B., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018. P. 381–419.
58. Tunland B. Chapter 5 – direct physiological effects on local gi and indirect systemic effects of prebiotic fructan treatment, and its role in disease prevention and therapy. In: *Human Microbiota in Health and Disease*. Tunland B., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018. P. 155–196.
59. Ghibaudo F., Gerbino E., Copello G.J., et al. Pectin-decorated magnetite nanoparticles as both iron delivery systems and protective matrices for probiotic bacteria. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2019; 180: 193–201.
60. Maawia K., Iqbal S., Qamar T.R., et al. Production of impure prebiotic galacto-oligosaccharides and their effect on calcium, magnesium, iron and zinc absorption in Sprague-Dawley rats. *Pharma Nutr.* 2016; 4: 154–160.
61. Pitarresi G., Tripodo G., Cavallaro G., et al. Inulin-iron complexes: a potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 267–276.

Correlation of Gut Microbiota with Iron Deficiency Anemia

A.E. Bakirova¹, D.G. Alekseev, PhD¹, A.S. Parcernyak, PhD², B.A. Bakirov, PhD³

¹ North-Caucasus Federal University, Stavropol

² Military Medical Academy Named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

³ Bashkir State Medical University, Ufa

Contact person: Anna E. Bakirova, bakirovanna@gmail.com

Iron deficiency anemia is one of the most common diseases in the world population, and its pathogenesis and etiology are well studied. However, this has not led to a decrease in the prevalence of this pathology. Recently, many authors have suggested a significant contribution of the intestinal microbiota to the etiology of this pathology. This work offers a review of the literature devoted to the study of the influence of the quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota in the development of iron deficiency anemia, as well as the effect of iron on the colonic microflora and changes in the microflora on iron metabolism. Of particular interest is the use of prebiotics, probiotics and metabiotics in the treatment of iron deficiency anemia. Despite the large number of publications on this topic, further studies are needed on the efficacy of supplements in addition to standard therapy with iron supplements, as well as the use of metabiotics to prevent the development of iron deficiency.

Keywords: iron deficiency anemia, microbiota, probiotics, prebiotics, synbiotics

VIII Междисциплинарная научная
конференция Московского региона

11–12 февраля 2025 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*

Место проведения:

Москва, пр-кт Академика Сахарова, 12
Сайт трансляции: gastromedforum.ru



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации



¹ Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград

² Омский государственный медицинский университет

³ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логанова

⁴ Российский университет медицины, Москва

⁵ Тверской государственный медицинский университет

Эозинофильный эзофагит: современные представления о заболевании, собственные клинические наблюдения

С.В. Щелоченков, к.м.н.^{1, 2}, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{3, 4, 5},
М.А. Ливзан, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН², О.Н. Гуськова, к.м.н.⁵,
Т.Д. Щелоченкова, к.м.н.⁵

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Щелоченков, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Щелоченков С.В., Бордин Д.С., Ливзан М.А. и др. Эозинофильный эзофагит: современные представления о заболевании, собственные клинические наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 64–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-64-77

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода с необходимостью пожизненной терапии и наблюдения. Диагноз устанавливается на основании данных эндоскопического исследования пищевода с мультифокальной биопсией слизистой оболочки и обнаружением в биоптатах не менее 15 эозинофилов в поле зрения (≈ 60 эозинофилов/ мм^2) при большом увеличении. За последние десятилетия заболеваемость и распространенность ЭоЭ значительно возросли, при этом средняя задержка диагностики ЭоЭ составляет 4–6 лет как у детей, так и у взрослых. Раннее выявление ЭоЭ зависит от распознавания начальных клинических проявлений, которые существенно варьируют у детей и взрослых, а также среди пациентов одного и того же возраста. Подходы к лечению ЭоЭ до конца не разработаны и включают диетические рекомендации, лекарственные препараты, а также эндоскопические методы на стадии формирования стриктур пищевода. В статье рассмотрены эпидемиологические, клинические, эндоскопические и морфологические особенности заболевания, а также терапевтические возможности при ЭоЭ, представлены клинические наблюдения.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эозинофилы, экзогенные аллергены, патологический иммунный ответ Th2, дисфагия, EREFS

Введение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) представляет собой хроническое прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, связанное с антигензависимым воспалением второго типа и симптомами дисфункции пищевода. Заболевание длительное время может протекать с минимальными неспецифическими клиническими проявлениями, чаще имитирующими гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), или даже бессимптомно и манифестировать приходящими симптомами вклинения фрагментов пищи в пищевод. Так, ЭоЭ выявляется примерно у 6% всех пациентов, которым по какой-либо причине проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), у 15%, которым выполняли эндоскопию по поводу дисфагии, и у более чем 50%, которым требовалась

ургентная эндоскопия в связи с вклинением фрагментов пищи в пищевод [1].

Хотя этиология заболевания изучена не в полной мере, в основе запуска каскада иммунологических процессов лежит контактное воздействие антигенов из вдыхаемого воздуха или пищевых продуктов (наиболее изученный вариант), проникающих через барьер слизистой оболочки пищевода, приводящее к развитию воспаления с последующим фиброзом в стенке пищевода [2, 3].

Длительное время ЭоЭ относился к редким заболеваниям с частотой примерно 0,5–1 случай на 1000 человек, однако его распространенность в последнее время значительно выросла [4]. Так, метаанализ, объединивший исследования с 1976 по 2022 г., показал, что заболеваемость и распространенность



ЭоЭ в мире составила соответственно 5,31 случая на 100 тыс. человеко-лет и 40,04 случая на 100 тыс. человеко-лет. Суммарная заболеваемость ЭоЭ выше среди мужчин и в странах с высоким уровнем дохода. Отмечена тенденция постепенного увеличения распространенности ЭоЭ с 1976 по 2022 г.: так, в период с 1976 по 2001 г. она составляла 8,18 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 3,67–12,69), а к 2017–2022 гг. достигла 74,4 (95% ДИ 39,66–109,19) случая на 100 тыс. человеко-лет [5]. Более того, по некоторым данным, экономические затраты на диагностику и лечение ЭоЭ уже в обозримом будущем могут превысить расходы на ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и целиакией [6]. Существенный рост заболеваемости можно было бы объяснить возрастающим интересом к проблеме ЭоЭ и, соответственно, большей осведомленностью и улучшением диагностики, однако несколько популяционных исследований, проведенных в США [7, 8] и Европе [9], предоставили доказательства истинного увеличения заболеваемости [10, 11], поэтому изучение ЭоЭ, его этиологии, патогенеза, методов диагностики и лечения имеет большое медико-социальное значение.

Этиология и патогенез ЭоЭ

Этиология и патогенез ЭоЭ до конца не изучены, несмотря на многочисленные исследования, которые в значительной мере расширили современное понимание сущности заболевания. Установлено, что на механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования ЭоЭ, влияют различные факторы, такие как генетическая предрасположенность, возраст, сопутствующие иммуноопосредованные заболевания и экзогенные аллергены. Концептуально этиопатогенез ЭоЭ сводится к нарушению регуляции иммунного ответа, вызванного воздействием аллергенов, преимущественно содержащихся в пище, реже – во вдыхаемом воздухе [1, 12]. Патологический иммунный ответ приводит к воспалению и повреждению тканей пищевода с развитием характерных гистологических изменений и клинических симптомов. Ключевые элементы патогенеза заболевания включают сенсibilизацию к аллергенам, патологический иммунный ответ Th2, дисфункцию эпителиального барьера, инфильтрацию эозинофилами, фиброз и ремоделирование пищевода [1, 13].

ЭоЭ имеет сложный характер наследования, на который влияют эффекты множества локусов генетического риска и особенности окружающей среды. Генетические факторы, определяющие предрасположенность к ЭоЭ, до конца не изучены [14]. Большинство генов, участвующих в патогенезе ЭоЭ, влияют на опосредованные Th2-лимфоцитами ответы или целостность эпителиального барьера. Они способствуют выработке эпителиоцитами тимусного стромального лимфопоэтина – ключевого цитокина, активно участвующего в аллергическом воспалении (кодируется локусом 5q22-) [15], кальпацина-14 (CAPN14), кодируемого локусом 2p23 [16], и комплекса эпидер-

мальной дифференцировки, кодируемого локусом 1q21 [17]. Примечательно, что у родственников первой линии родства пациентов с ЭоЭ риск развития этого заболевания в 10–64 раза выше, чем в общей популяции [18].

Исследования на близнецах показали, что частота ЭоЭ составляет 41% у монозиготных и 24% у дизиготных близнецов [19]. Наблюдаемые тенденции позволяют сделать предположение о том, что некие общие факторы окружающей среды раннего возраста существенно влияют на риск развития заболевания. Так, в исследовании E.T. Jensen и соавт. установлена связь пренатальных (лихорадка матери, преждевременных родов), интранатальных (кесарево сечение) особенностей и приема некоторых лекарственных препаратов в раннем возрасте (антибиотиков, средств, подавляющих желудочную секрецию) с повышенным риском развития ЭоЭ [20]. К схожим выводам пришли авторы других исследований: факторы окружающей среды, такие как диета, кесарево сечение, использование антибиотиков, искусственное вскармливание [21], применение ингибиторов протонной помпы в детстве, холодный климат, бытовые факторы [14], ассоциированы с повышенным риском ЭоЭ. В то же время наличие в детстве домашнего животного, покрытого шерстью, и инфекция *Helicobacter pylori*, а также некоторые антитела, вырабатываемые к указанному микроорганизму, связаны с более низким риском ЭоЭ [22, 23].

Роль микробиоты кишечника в иммунной регуляции получает все большее признание [24]. Изучение методов лечения, которые модулируют состав микробиоты для уменьшения воспаления и сенсibilизации к аллергенам, имеет потенциал для лечения ЭоЭ [25–27].

Установлена связь ЭоЭ с системными изменениями аутоиммунитета: у 6% пациентов с ЭоЭ выявляют сопутствующий псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит или тиреоидит Хашимото [28].

Клеточные механизмы патогенеза ЭоЭ

Эозинофильная инфильтрация является отличительной чертой патогенеза ЭоЭ, ее значение изучалось как на мышиных, так и на человеческих моделях. Эозинофилы – плейотропные лейкоциты, участвующие в физиологической иммунной защите от патогенов [29]. Хроническое воздействие раздражителей и повреждение тканей приводят к высвобождению медиаторов, таких как GM-CSF и интерлейкин (ИЛ) 5, которые способствуют активации и местному привлечению эозинофилов [30]. Высвобождение эозинофильной пероксидазы, катионного белка эозинофилов и основного связывающего белка непосредственно приводит к повреждению тканей и дисфункции вагусных мускариновых рецепторов M2, что проявляется нарушениями моторики пищевода [31]. Наряду с биомеханическими последствиями ремоделирования эозинофильные продукты обладают также нейротоксической активностью, которая реализуется через изменения амплитуды сокращений мышц пищевода, а также



через локальное высвобождение нейротрансмиттеров в межмышечных и подслизистых нервных сплетениях [32]. Кроме того, было показано, что при дегрануляции эозинофилов может наблюдаться некроз аксонов [33], что нарушает нормальное проведение импульсов по нейронам. О роли эозинофилов в развитии двигательных нарушений свидетельствуют обнаруженные плотные эозинофильные инфильтраты в мышечных слоях пищевода у пациентов с гиперконтрактивностью пищевода [34], а также ассоциация эозинофилии пищевода и ахалазии кардии [35]. Известно, что характерное для ахалазии нарушение продвижения пищи и ее длительный контакт со слизистой оболочкой могут способствовать эозинофилии пищевода, однако эозинофильная инфильтрация может сохраниться и даже усилиться в послеоперационном периоде [36, 37].

Воспалительная активность эозинофильных гранулоцитов опосредована высокоцитотоксическими белками, которые содержатся в окрашенных эозином специфических гранулах цитоплазмы [38]. В частности, 90% содержимого гранул эозинофилов представлено основными белками, включая катионный белок эозинофилов (ЕСР), нейротоксин эозинофильного происхождения (EDN), пероксидазу эозинофилов (ЕРО) и главный основной белок (МВР), которые представляют собой превосходные маркеры присутствия и активации эозинофилов и потенциально могут быть использованы в качестве биомаркеров при эозинофил-опосредованных заболеваниях, таких как экзема, аллергический ринит, астма и пищевая аллергия [39, 40]. Несмотря на ключевую роль эозинофилов в патогенезе заболевания, мышечные модели, генетически модифицированные с отсутствием эозинофилов, показали, что клинические признаки, в том числе нарушение моторики пищевода, не зависят от эозинофильной инфильтрации [41], а рандомизированные контролируемые исследования терапии анти-ИЛ-5 не доказали эффективность применения указанного агента в лечении ЭоЭ [42]. В целом накопленные данные свидетельствуют о том, что для ЭоЭ характерны не только большое количество эозинофилов в поле зрения, но и, возможно, более широкое воздействие на механизмы иммунного ответа второго типа, а также избыточное количество некоторых других клеток и цитокинов, включая тучные клетки, иммуноглобулин (Ig) G4, периостин и эотаксин-3, способствующих воспалительному процессу в пищеводе у пациентов с ЭоЭ [43].

В отличие от эозинофилов, тучные клетки в норме присутствуют в слизистой и подслизистой оболочках пищевода, однако в биоптатах пищевода пациентов с ЭоЭ обнаруживаются повышенная активация генов, специфичных для тучных клеток, и избыточное количество IgE-связанных тучных клеток [43]. Тучные клетки являющиеся основными эффекторами при некоторых atopических заболеваниях, их концентриация и активация продемонстрированы в слизистой оболочке пищевода пациентов с ЭоЭ [44, 45]. Помимо своей роли в воспалительной реакции второго

типа, тучные клетки высвобождают специфические медиаторы, такие как триптаза трансформирующего фактора роста $\beta 1$, лейкотриены, простагландины и гистамин, которые способствуют гипертрофии гладких мышц пищевода и нарушению моторики органа [46]. Кроме того, тучные клетки способны продуцировать хемоаттрактант эозинофилов эотаксин-1, который влияет на накопление эозинофилов в тканях [47]. Локальное воспаление пищевода, индуцированное тучными клетками, приводит к изменению проницаемости слизистой оболочки, гипертрофии гладких мышц и изменению сокращения, что влечет нарушение моторики [48]. После активации тучные клетки способны ремоделированию тканей и фиброзу вследствие экспрессии некоторых профибротических медиаторов, в частности трансформирующий фактор роста $\beta 1$ [32].

С целью реализации барьерной функции в физиологических условиях эпителий пищевода является относительно непроницаемым для молекул среднего и большого размера. При ЭоЭ активное воспаление приводит к повреждению эпителия, обусловленному снижением экспрессии структурных белков E-кадгерина, десмоглеина-1, инволюкрина, филагтрина и синаптоподина [49], а также изменением соединительных белков, таких как клаудин и окклюдин [50]. При контакте с антигенами эпителиальные клетки пищевода могут экспрессировать молекулы МНС-II и, таким образом, действовать как непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки [51].

Неконтролируемое трансмуральное воспаление при ЭоЭ приводит к прогрессивному ремоделированию стенки пищевода с фиброзом собственной пластинки, гиперплазией базальных клеток, субэпителиальным ангиогенезом и гипертрофией гладких мышц [52].

Клинические проявления

Симптомы ЭоЭ существенно различаются у детей и взрослых. Клиническая картина варьирует в зависимости от возраста: задержка развития у самых маленьких детей (медиана возраста – 2,0 года), рвота у детей старшего возраста (медиана возраста – 8,1 года), боль в животе у подростков (медиана возраста – 12,0 года), дисфагия (средний возраст – 13,4 года) и затруднение приема пищи (средний возраст – 16,8 года) у подростков старшего возраста [53]. Напротив, взрослые преимущественно предъявляют жалобы на дисфагию, особенно при приеме твердой пищи, за которой по частоте встречаемости следуют преходящие эпизоды вклинивания пищи. В проспективном исследовании с участием 400 пациентов, перенесших эндоскопию по поводу дисфагии, у 7,3% обнаружены гистологические признаки ЭоЭ [54]. Проспективное исследование 100 взрослых пациентов с неструктурной дисфагией показало, что у 22% был выявлен ЭоЭ [55]. Вклинивание пищевого комка является типичным и повторяющимся симптомом, который иногда требует экстренной эндоскопии для купирования ургентного состояния



[56]. Ретроспективное исследование 202 пациентов, которым была проведена экстренная эндоскопия по поводу инородного тела, показало, что у 26% тех, кому выполнена биопсия пищевода, обнаружен ЭоЭ [57]. Вместе с тем ЭоЭ может имитировать ГЭРБ, проявляясь изжогой, регургитацией и некардиальной болью [58]. В ретроспективном исследовании с участием 161 пациента, перенесшего эндоскопию по поводу некардиальной боли, у 6% обследованных диагностирован ЭоЭ [59]. Кроме того, типичным проявлением заболевания являются выработанное адаптивное пищевое поведение и ограничительные стратегии, обусловленные необходимостью справляться с прогрессирующей дисфагией. Важно в каждом конкретном случае предполагаемой дисфагии прицельно рассмотреть изменение диеты и пищевого поведения, а именно необходимость медленного приема пищи с чрезмерным пережевыванием перед глотанием, измельчение или пюреобразование продуктов при приготовлении, прием жидкости с целью облегчения проглатывания и отказ от твердой пищи [60].

Пациенты с ЭоЭ, вне зависимости от возраста, имеют более высокую предрасположенность к заболеваниям аллергического и воспалительного характера, чем население в целом.

Инструментальная диагностика

Эндоскопическая оценка ЭоЭ (EREFS)

Эзофагоскопия является неотъемлемым, но не окончательным этапом диагностики ЭоЭ. Она необходима для выявления признаков заболевания, оценки ответа на терапию, устранения стриктур пищевода и с целью систематического пожизненного наблюдения за пациентами, находящимися в гистологической ремиссии. Все случаи вклинения фрагментов пищи в пищевод должны быть расценены как подозрение на ЭоЭ. Примечательно, что ЭоЭ образно называют «синдромом стейк-хауса», поскольку наиболее часто происходит вклинение фрагментов именно мясных продуктов [61]. В целом при выполнении экстренной эзофагоскопии в ситуации вклинения пищи после устранения фрагментов целесообразно выполнение биопсии для исключения ЭоЭ. Остатки пищи на слизистой пищевода, кровь в результате механической травмы или заброс желудочного содержимого в пищевод могут препятствовать детальному осмотру даже после успешного удаления застрявшей пищи, поэтому велика вероятность недооценить визуальные признаки ЭоЭ. По некоторым данным, пищевой комок был успешно удален у большинства пациентов во время первичной экстренной эндоскопии, в то время как последующую биопсию пищевода не удавалось выполнить у 40% пациентов [62]. В других исследованиях показано, что эндоскопия в период от шести месяцев до двух лет после разрешения вклинения пищи выполнена только в 45–78% случаев, а биопсия пищевода получена только в 28–76%, что способствовало существенному снижению выявляемости ЭоЭ [63, 64]. Таким образом, с целью

верификации диагноза ЭоЭ крайне важно повторно выполнить эзофагоскопию у пациентов с вклинением фрагментов пищи после купирования ургентного состояния. Консенсусные заявления Американского общества желудочно-кишечной эндоскопии рекомендуют проводить биопсию при первоначальном эндоскопическом исследовании при вклинении пищи и вероятном ЭоЭ. При этом отмечается, что следует избегать участков слизистой непосредственного места вклинения, так как обнаруживаемые морфологические изменения могут быть обусловлены механическим повреждением и маскировать таким образом признаки ЭоЭ [65].

Для объективной оценки эндоскопических данных I. Hirano и соавт. в 2013 г. была предложена эндоскопическая эталонная шкала ЭоЭ (EREFS), включающая следующие признаки: E – экссудаты, R – концентрические сужения, E – отек, F – борозды, S – стриктуры [66]. Аббревиатура EREFS включает первые буквы пяти вышеупомянутых эндоскопических признаков. Поскольку E (отек) и E (экссудаты) могут быть перепутаны, термин ERExFS может считаться предпочтительным. Установлено, что по крайней мере один из указанных признаков обнаруживается более чем у 90% пациентов с ЭоЭ [67]. Экссудаты выглядят как белые бляшки или белые пятна, морфологическим субстратом которых являются эозинофильные микроабсцессы [68]. При оценке экссудата следует уделять внимание другим признакам ЭоЭ в связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики с кандидозом пищевода, поскольку оба состояния могут протекать с явлениями дисфагии и имеют схожие эндоскопические проявления. Концентрические сужения (КС) возникают в результате ремоделирования пищевода с субэпителиальным фиброзом, приводящим к формированию стриктур, снижением растяжимости пищевода, что коррелирует с риском возникновения эпизодов вклинения фрагментов пищи в пищевод [69]. Выраженность КС не коррелирует с количеством инфильтрирующих эозинофилов и имеет тенденцию сохраняться даже после гистологического улучшения [70]. Известно, что КС наблюдаются также при 10% случаев не-ЭоЭ, включая ГЭРБ, с необходимостью проведения дифференциальной диагностики. Отек, характеризующийся потерей или снижением васкуляризации слизистой, является весьма неспецифичным признаком, наблюдаемым при многих других заболеваниях пищевода, включая ГЭРБ, и по сравнению с другими признаками характеризуется наименьшей согласованностью между эндоскопистами. Линейные борозды представляют собой продольные «трещины», идущие вдоль пищевода, их легче распознать, уменьшив напряжение просвета пищевода с помощью частичной аспирации воздуха или с контрастирования (хромозондоскопии с индигокармином). Линейные борозды можно обнаружить примерно у 90% пациентов с ЭоЭ, и они могут быть важным ключом к точному диагнозу [71]. Отличительной особенностью стриктур при ЭоЭ является возможность их образо-



вания не только в дистальной, но и в проксимальной части пищевода, что не наблюдается при осложненном течении ГЭРБ [72]. В ряде случаев стриктуры могут быть замаскированы в области желудочно-пищеводного перехода или верхней трети пищевода, где сложнее выполнить полную инсuffляцию.

Несмотря на широкую доступность и воспроизводимость EREFS, все еще существует ряд проблем на пути его повсеместного внедрения и оптимального использования в рутинной клинической практике. Для обнаружения невыраженных признаков ЭоЭ необходимы детальный осмотр, тщательная подготовка слизистой, применение различных приемов, улучшающих визуализацию. В исследовании E. Okimoto и соавт. коэффициент надежности каппа для группы из 40 эндоскопистов для диагностики ЭоЭ составил 0,34 (95% ДИ 0,33–0,35), что указывает на низкий уровень согласия между наблюдателями. Кроме того, значительно более низкое значение каппа отмечали эндоскописты без сертификации Японского общества гастроэнтерологической эндоскопии по сравнению с теми, кто был сертифицирован советом, что позволяет предположить, что эндоскопическая диагностика ЭоЭ может быть затруднена вследствие неопытности эндоскопистов [73].

Оптимальное пороговое значение показателя EREFS для диагностики ЭоЭ не определено. В некоторых отчетах показано, что $EREFS \geq 2$ может предсказать ЭоЭ с относительно высокой чувствительностью и специфичностью [70], по другим данным, этого недостаточно ввиду низкой специфичности обнаруживаемых признаков [74]. Следует учитывать тот факт, что выраженность и количество эндоскопических признаков заболевания по шкале EREFS плохо коррелируют с клиническими симптомами и гистологической активностью. Кроме объективных трудностей обнаружения визуальных проявлений ЭоЭ, смазанность или полное отсутствие эндоскопических признаков ЭоЭ может быть обусловлено воздействием ингибиторов протонной помпы (ИПП), самостоятельно применяемых пациентом или назначенных врачом с целью купирования симптомов до момента постановки диагноза. Результаты метаанализа 33 исследований воздействия ИПП на течение ЭоЭ показали совокупную частоту достижения гистологической ремиссии в 51% случаев [75]. Временной интервал после отмены ИПП, необходимый для появления характерных гистологических признаков ЭоЭ, в настоящее время не определен. По некоторым данным, он составляет не менее трех недель.

Помимо эндоскопических критериев ЭоЭ, вошедших в основу системы EREFS, определенный интерес представляет признак *ankylosaurus back* («спина анкилозавра» – СА), впервые описанный N. Ishimura и соавт. Признак СА определялся как продольно расположенные с равным интервалом белесоватые узелки в пищеводе, четко выявляемые при осмотре в белом свете. Причина образования белесых узелков остается неясной. Предполагается, что, поскольку слизистая и подслизистая оболочки пищевода

образуют продольные складки и, соответственно, поперечное сечение просвета пищевода имеет звездчатую форму, воздействие повреждающего фактора по отношению к продольным складкам пищевода (гребень или впадина) может иметь важное значение в патогенезе СА. Преимущественное присутствие СА на гребнях складок указывает на возможную роль рефлюкса содержимого желудка в его образовании. Признак СА удалось идентифицировать при существенном согласии между наблюдателями среди экспертов-эндоскопистов после инструкций относительно эндоскопических характеристик СА. В биопсиях образцов эпителия пищевода с указанным признаком не обнаружено каких-либо специфических гистологических изменений. Предполагается, что патоморфологическим субстратом СА является субэпителиальный фиброз. Интерес к признаку СА обусловлен еще и тем фактом, что он описан только для фенотипа ЭоЭ, отвечающего на лечение ИПП, который, соответственно, может быть полезным в аспекте выбора терапевтического подхода [76].

Получение биопсийного материала

Верификация ЭоЭ возможна только при морфологическом исследовании, поэтому количество и качество получаемого материала слизистой пищевода имеют ключевое значение. Необходимо помнить о том, что патоморфологические изменения при ЭоЭ носят неоднородный, мозаичный характер, а при недостаточном количестве получаемых биоптатов диагностическая точность заключений существенно снижается. В настоящее время нет единого консенсуса относительно минимального или максимального количества требуемых биоптатов, а также конкретных участков слизистой пищевода, где гистологические признаки наиболее выражены. Предполагается, что прицельная биопсия, в частности из участков с экссудатом и бороздами, а также увеличение количества образцов – оптимальные стратегии диагностики ЭоЭ. Согласно текущим рекомендациям, желательнее всего выполнить как минимум шесть биопсий из как минимум двух разных частей пищевода. Согласно другому распространенному подходу, необходимо получить четыре фрагмента из дистальной части и четыре фрагмента из проксимальной части пищевода с включением биоптатов, полученных прицельно из областей, где обнаружены визуальные признаки заболевания [77].

Морфологическая диагностика ЭоЭ

Основным морфологическим дифференциально-диагностическим критерием ЭоЭ является выраженность эозинофильной инфильтрации. При ГЭРБ количество эозинофилов обычно составляет < 5 , в то время как гистологический порог в 15 эозинофилов традиционно считается подтверждением диагноза ЭоЭ с чувствительностью 100% и специфичностью 96% [77].

При ЭоЭ могут наблюдаться заметные различия в плотности эозинофилов как между пациентами



при первичной постановке диагноза, так и у отдельных пациентов в разные периоды течения заболевания. Также может наблюдаться совпадение количества эозинофилов с другими состояниями, такими как ГЭРБ. Следовательно, важно, чтобы, помимо простой плотности эозинофилов для подтверждения диагноза ЭоЭ учитывались и другие гистологические признаки. К ним относится наличие базальноклеточной гиперплазии, отека (спонгиоза), эозинофильных микроабсцессов, наслоения эозинофилов, дегрануляции эозинофилов и субэпителиального склероза [78]. Необходимо отметить, что субэпителиальный слой оценивается менее чем у половины пациентов при биопсии, взятой с использованием стандартных биопсийных щипцов. С целью повышения диагностической точности и объективизации данных все чаще при оценке биоптатов включаются дополнительные гистопатологические изменения слизистой оболочки пищевода, связанные с активным заболеванием, в том числе изменения морфологии эпителиальных клеток, гиперплазия базальной зоны, расширение межклеточных пространств и фиброз собственной пластинки.

Неинвазивные методы диагностики ЭоЭ

Для диагностического алгоритма ЭоЭ требуются проведение многократных эндоскопических исследований и выполнение как минимум дважды мультифокальной биопсии пищевода: первичной – при наличии клинических и/или эндоскопических признаков ЭоЭ, последующей – для оценки ответа на терапию. На практике количество исследований может быть существенно выше ввиду сложностей диагностики и необходимости смены лечения при неэффективности стартовой терапии. Такой подход нельзя назвать оптимальным из-за высоких экономических затрат, а также из-за возможности осложнений при проведении инвазивных процедур. Соответственно, научные изыскания направлены на поиски неинвазивных и при этом надежных маркеров, позволяющих как минимум сформировать группы риска по ЭоЭ или проводить мониторинг ответа на терапевтические воздействия. В настоящее время обнаружен ряд маркеров, которые потенциально могли бы стать решением указанной проблемы.

В нескольких исследованиях изучалась потенциальная роль эозинофильного катионного белка (ЕСР) в диагностике и наблюдении за течением ЭоЭ с помощью определения его концентрации в сыворотке крови, смывах из просвета пищевода и в образцах стула. W. Doménech и соавт. показали, что ЕСР в сыворотке крови после лечения значительно коррелирует с клиническим ответом на элиминационную диету у пациентов с ЭоЭ [79]. С. Cengiz и соавт. исследовали точность сывороточного ЕСР при диагностике ЭоЭ. Авторы включили 15 пациентов с диагнозом ЭоЭ и 14 здоровых добровольцев и обнаружили, что пороговое значение сывороточного ЕСР 13,9 мкг/мл имело специфичность 92,8% и чувствительность 80% для диагностики

ЭоЭ. Кроме того, результаты исследования также показали, что сывороточная ЕСР значительно коррелировала с тяжестью эндоскопической эталонной оценки ЭоЭ и историей нарушений пищевого поведения [80]. В проспективном observational исследовании, проведенном на 15 пациентах, С. Schlag и соавт. исследовали возможность определения сывороточного уровня ЕСР в качестве суррогатного маркера ответа на лечение топическими глюкокортикостероидами (ГКС) взрослых пациентов с ЭоЭ. Авторы обнаружили значительное снижение средних значений ЕСР в сыворотке при местном применении флутиказона, как и одновременное снижение сывороточного ЕСР и количества эозинофилов у 87% пациентов [81]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании исходный уровень ЕСР и его уровень после лечения оценивались у пациентов, проходящих двухнедельное лечение будесонидом в сравнении с плацебо. Гистологическая ремиссия достигнута у 98 и 0% пациентов. В рандомизированном контролируемом исследовании уровень ЕСР, определенный с помощью иммунофлуоресценции в биоптатах пищевода, имел превосходную корреляцию с количеством эозинофилов в тканях, что демонстрирует многообещающую роль ЕСР пищевода в мониторинге ЭоЭ [82]. Изучалась также возможность оценки фекального ЕСР при ЭоЭ. М. Ghisa и соавт. показали, что в группе из 29 пациентов с ЭоЭ в сравнении с 71 больным контрольной группы без ЭоЭ фекальный ЕСР достигал 100% отрицательной прогностической ценности для диагностики ЭоЭ, позволяя отличать все случаи активного ЭоЭ от контроля без ЭоЭ, и 86% для гистологической ремиссии у пациентов с диагнозом ЭоЭ. Авторы показали значительную корреляцию между фекальным ЕСР и гистологической активностью ЭоЭ, коэффициент корреляции составил 0,48; $p = 0,008$ [83].

Эозинофильный нейротоксин (EDN) также изучается в качестве неинвазивного маркера для диагностики и наблюдения за течением ЭоЭ. M.R. Konikoff и соавт. обнаружили, что значения EDN в плазме коррелировали с уровнями эозинофилов в тканях и были увеличены у 47 детей с активным ЭоЭ по сравнению с пациентами контрольной группы [84]. Аналогичным образом в другом исследовании с участием 60 детей с ЭоЭ и 20 пациентов из контрольной группы G. Subbarao и соавт. обнаружили, что уровень EDN в сыворотке был значительно выше у пациентов с ЭоЭ по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить возможную роль сывороточного EDN в диагностике ЭоЭ. Кроме того, авторы также обнаружили значительное снижение уровня EDN в сыворотке крови после лечения, что указывает на потенциальную роль EDN в наблюдении за течением заболевания у детей с ЭоЭ [85]. При этом в проспективном исследовании, выполненном в когорте взрослых пациентов, были получены противоположные результаты. Не обнаружено различий в значениях сывороточной EDN между пациентами



с ЭоЭ и контрольной группой. Кроме того, уровень EDN не изменился в ответ на лечение [86]. EDN изучался также в качестве дополнительного морфологического критерия ЭоЭ. Установлено, что в слизистой пищевода пациентов с ЭоЭ присутствуют выраженные тканевые отложения внеклеточного EDN [87]. G.T. Furuta и соавт. показали, что количественное определение EDN, измеренного в секретах просвета пищевода с помощью Esophageal String Test (EST), значительно различалось между детьми с активной фазой течения заболевания, ремиссией, ГЭРБ и группой контроля (здоровые добровольцы) [88]. S.J. Askerman и соавт. подтвердили, что EDN может быть полезен для мониторинга активности заболевания, и показали, что EDN, полученный с помощью EST, имеет площадь под кривой 0,86 с чувствительностью 87% и специфичностью 71% для разделения активного и неактивного заболевания [89].

Еще один биомаркер – основной базовый белок (MBP), представляющий собой основной белок массой 13,8 кДа, который продуцируется в виде гораздо более крупного неактивного белка, называемого ргоMBP, для защиты клеточных структур от цитотоксической активности MBP. При хранении в гранулах эозинофилов кислая часть ргоMBP отщепляется и активная форма MBP сохраняется внутри гранул эозинофилов. Хотя точные механизмы токсичности, связанной с MBP, еще предстоит выяснить, известно, что MBP вызывает прямое повреждение тканей. Кроме того, показано, что MBP вызывает непрямую цитотоксичность вследствие активации других воспалительных путей, таких как базофил-опосредованное высвобождение гистамина, неспецифическая активация комплемента, а также активация и дегрануляция нейтрофилов [90]. J.V. Wechsler и соавт. обнаружили, что сывороточный MBP предсказывает количество эозинофилов в пищеводе в 183 образцах от 56 детей с ЭоЭ и 15 детей без ЭоЭ. Кроме того, при анализе образцов пациентов до и после лечения авторы обнаружили, что значения MBP значительно снизились у пациентов, достигших гистологической ремиссии после лечения, по сравнению с активным ЭоЭ [91]. По результатам нескольких исследований показано, что MBP может накапливаться в пищеводе пациентов с ЭоЭ. E.S. Dellon и соавт. сравнили плотность MBP при иммуногистохимическом исследовании в образцах биопсии пищевода у пациентов из контрольной группы с активным ЭоЭ и без ЭоЭ. Плотность MBP была значительно выше при ЭоЭ и коррелировала с количеством эозинофилов в пищеводе [92].

Оценка уровней биомаркеров является чрезвычайно перспективной стратегией в диагностике и мониторинге ЭоЭ. Однако следует отметить, что большинство доступных исследований по изучению биомаркеров выполнены на малых по объему выборках и результаты во многом являются противоречивыми. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для внедрения неинвазивных методов в реальную клиническую практику.

Лечение

Связь между диетой и ЭоЭ впервые установлена в 1995 г., когда у 10 детей с эозинофилией пищевода и гастроэзофагеальным рефлюксом наблюдалось гистологическое и клиническое улучшение при приеме пищи на основе аминокислот (элементной диеты), а после возвращения на обычное питание возник рецидив заболевания [93].

Позднее предложена диета с исключением шести наиболее распространенных пищевых аллергенов (SFED): коровьего молока, пшеницы, яиц, сои, арахиса/древесных орехов, рыбы и морепродуктов. В первом опубликованном исследовании ЭоЭ на педиатрической выборке с использованием SFED описана клиническая и гистологическая ремиссия у 74% обследованных [94].

По результатам метаанализа показано, что применение диеты SFED приводит к позитивному гистологическому ответу у 72,1% пациентов, причем результаты одинаковы как для взрослых, так и для детей. Элементные диеты имели показатель ответа 90,8%, а диеты, разработанные по результатам тестирования на пищевую аллергию, – 45,5%. Однако качество исследований, включенных в метаанализ, не оценивалось, и многие из них были наблюдательными, без рандомизированных контролируемых исследований. Дальнейшая метарегрессия SFED показала гистологическую ремиссию у 69% и улучшение симптомов у 87,3%. SFED трудно внедрить в повседневную клиническую практику из-за высокого уровня приверженности, требуемого от пациентов, а также вследствие того факта, что при повторном введении большинство ответивших на диету SFED фактически реагируют на один или два продукта, вызывающих симптомы [95]. В связи с этим разработаны более простые диетические стратегии, такие как диета, исключающая четыре продукта, и диета, исключающая два продукта (FFED и TFED соответственно), которые доказали свою эффективность у 40–50% пациентов. Большинство пациентов реагировали на исключение коровьего молока и пшеницы. В ретроспективном исследовании 337 детей из Европы наиболее распространенными аллергенами стали молоко (42%), яйца (21,5%), пшеница (10,9%), арахис (9,9%) и соя (8,4%) [96].

Подбор диеты, основанный на тестировании аллергена, не продемонстрировал значительного эффекта. Метаанализ опубликованных исследований показывает, что подобные диеты имеют самые низкие показатели гистологической ремиссии [97]. В отличие от других элиминационных диет, включенных в анализ, между исследованиями наблюдалась значительная гетерогенность, что связано с различными методами тестирования на аллергию, а также их интерпретацией. Кроме того, ЭоЭ считается преимущественно не-IgE-опосредованным состоянием, и поэтому тестирование пищевых триггеров с использованием методов, основанных на IgE, вряд ли можно считать точным. Эксперты British Society of Gastroenterology (BSG) не рекомендуют проводить



тестирование на пищевые антитела (IgE или IgG-4) у пациентов с ЭоЭ [77].

Фармакотерапией первой линии ЭоЭ являются препараты из группы ингибиторов протонной помпы. Систематический обзор и метаанализ 33 исследований с участием 431 взрослого и 188 детей показали частоту частичного клинического и гистологического ответа 60,8 и 50,5% соответственно [75]. В более позднем систематическом обзоре и метаанализе 11 гетерогенных рандомизированных контролируемых исследований с объединенной выборкой пациентов из 456 взрослых и детей с ЭоЭ оценили лечение ИПП как более эффективное, чем плацебо, лечение системными ГКС и биологическими препаратами (антитела к ИЛ-5), но менее эффективное в сравнении с препаратами на основе будесонида для местного применения [98]. Большинство опубликованных исследований включают восьминедельное лечение ИПП с последующей оценкой ответа посредством повторной эндоскопии и биопсии пищевода. Препараты и дозировки широко варьировали, хотя схемы обычно включали минимальную дозу омепразола (40 мг в день) или эквивалентную дозу для другого ИПП. В настоящее время не достигнут консенсус по продолжительности поддерживающей терапии ИПП у пациентов с позитивным ответом на лечение. По данным ретроспективного когортного исследования 75 пациентов с ЭоЭ, реагирующих на ИПП, устойчивая гистологическая ремиссия достигнута у 73%, а клиническая ремиссия – у 100% при поддерживающей терапии ИПП в течение как минимум 12 месяцев, 16 пациентов прекратили лечение по крайней мере через 12 месяцев, из них у 14 (87,5%) наблюдался рецидив симптомов, и у всех наблюдался гистологический рецидив [99]. Последующее исследование 40 пациентов с ЭоЭ, реагирующих на ИПП, показало аналогичные результаты: у 81% наблюдалась длительная клиничко-морфологическая ремиссия [100]. Обоснованность применения топических ГКС в лечении ЭоЭ имеет обширную доказательную базу. По данным 11 рандомизированных контролируемых исследований, установлена высокая эффективность терапии топическими глюкокортикостероидами (ГКС), большой метаанализ показал достижение гистологической ремиссии на фоне терапии с отношением шансов (ОШ) 13,66 (95% ДИ 2,65–70,34) [101]. В качестве наиболее распространенных топических ГКС используются будесонид и флутиказон. После первоначального ответа на терапию в случае отмены местного лечения с высокой частотой наблюдается клинический и гистологический рецидив заболевания, что обусловлено необходимостью длительного поддерживающего лечения. В лечении ЭоЭ не рекомендуется применение системных ГКС и азатиоприна [77].

Перспективной стратегией лечения ЭоЭ является применение биологических препаратов, воздействующих на различные этапы воспалительного процесса. В настоящее время проводятся исследования нескольких препаратов (дупилумаба, цендакамаба,

бенразизумаба). Дупилумаб, представляющий собой моноклональные антитела против рецепторов ИЛ-4, продемонстрировал эффективность в рандомизированном исследовании второй фазы с участием взрослых пациентов с активным ЭоЭ. Эффекты дупилумаба исследовали у 23 пациентов и сравнивали с 24 контрольными группами плацебо. В группе, получавшей еженедельные инъекции дупилумаба (300 мг в течение 12 недель), наблюдалось значительное уменьшение симптомов дисфагии на 10-й неделе, эндоскопических и морфологических проявлений заболевания. Отмечена хорошая переносимость пациентами препарата с незначительными побочными эффектами (35% имели эритему в месте инъекции, а 17% – назофарингит по сравнению с плацебо 8 и 4% соответственно) [102].

Цендакамаб – моноклональные антитела против ИЛ-13 – также изучался в исследованиях второй фазы. У 99 взрослых в ходе 16-недельного исследования наблюдалось значительное снижение среднего количества эозинофилов и показателей дисфагии, эффект был достигнут также в группе пациентов, рефрактерных к лечению топическими ГКС [103].

Бенрализумаб – моноклональные антитела против рецептора ИЛ-5 – также продемонстрировал свою эффективность в виде купирования симптомов дисфагии и достижения гистологической ремиссии [104].

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1. Пациентка 37 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на практически ежедневную изжогу, тошноту, горечь в течение дня, отрыжку воздухом. Из анамнеза: указанные жалобы с прогрессирующим нарастанием в течение последних двух лет, за медицинской помощью не обращалась, обследование не проходила, самостоятельно принимала антациды с незначительным положительным эффектом. Аллергологический анамнез: гиперчувствительность к некоторым сортам рыбы, белку яиц. Наследственность не отягощена. В общесоматическом статусе – без особенностей. Результаты лабораторного исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования пациентки

Показатель	Результат	Референсные значения
Лейкоциты	6,07 × 10 ⁹ /л	4,00–10,00 × 10 ⁹ /л
Эритроциты	4,42 × 10 ¹² /л	3,80–5,10 × 10 ¹² /л
Гемоглобин	139 г/л	117–155 г/л
Тромбоциты	272 × 10 ⁹ /л	150–400 × 10 ⁹ /л
Эозинофилы	9,1%	1,0–5,0%
Эозинофилы	0,55 × 10⁹/л	0,02–0,50 × 10⁹/л
Скорость оседания эритроцитов	20 мм/ч	2–20 мм/ч
Суммарные иммуноглобулины класса Е в сыворотке	368,50 МЕ/мл	0,00–100,00 МЕ/мл
13С-уреазный дыхательный тест (<i>H. pylori</i>)	2,80‰	< 4,00‰

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, выходящие за пределы референсных значений.

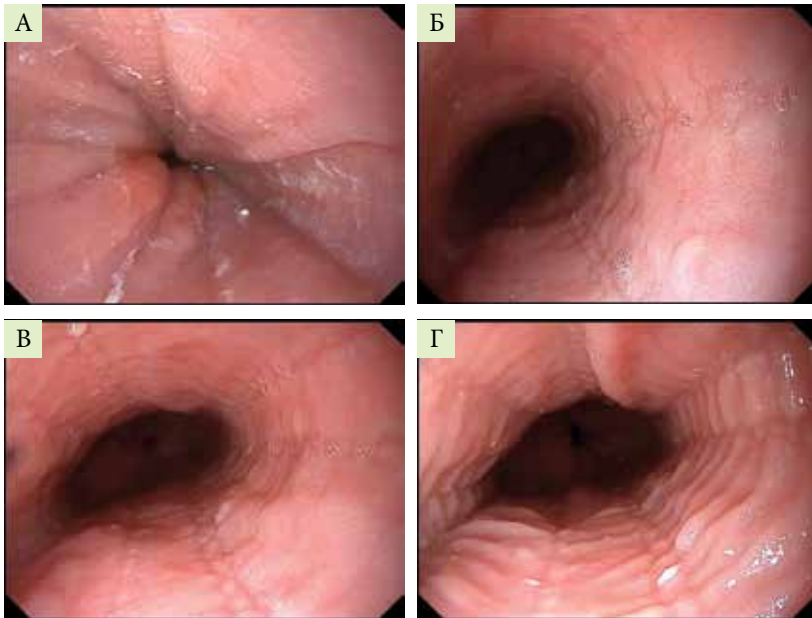


Рис. 1. Эндофотоснимок пищевода: А – дистальная треть пищевода (незначительное количество участков экссудативного налета (менее 10% поверхности слизистой оболочки пищевода), соответствует Eх1); выраженный отек – отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода, соответствует E2; Б, В – дистальная и средняя трети пищевода (неглубокие продольные борозды (соответствуют F1)); средняя треть пищевода (умеренные фиксированные концентрические сужения, не мешающие проведению стандартного видеозендоскопа (соответствуют R2))

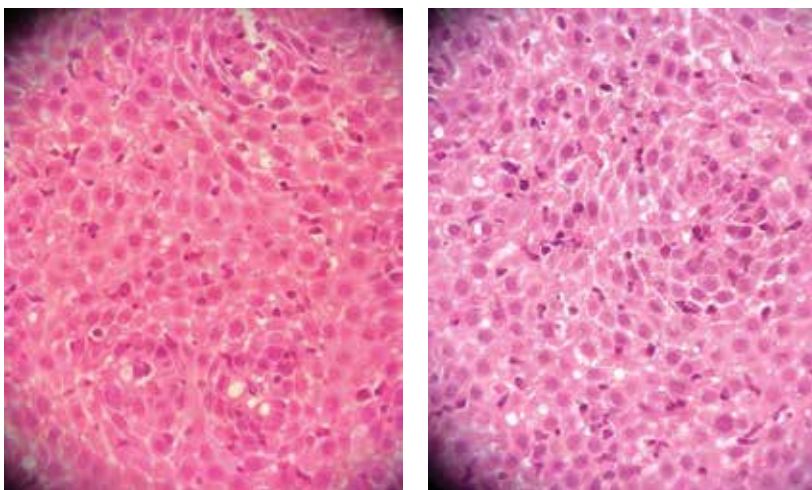


Рис. 2. Гистологическое исследование биопсийного материала пищевода: массивная (> 15 клеток в поле зрения) инфильтрация эозинофильными гранулоцитами пласта многослойного плоского эпителия. Окраска гематоксилином и эозином × 400

По данным ЭГДС: эндоскопические признаки ЭоЭ Eх1R2E2F1S0 (рис. 1). Выполнена мультифокальная биопсия (шесть фрагментов). Морфологическое заключение (рис. 2): фрагменты многослойного плоского неороговевающего эпителия с подлежащей стромой, инфильтрированные эозинофилами (в полях зрения при большом увеличении 15–20).

Установлен диагноз: «эозинофильный эзофагит Eх1R2E2F1S0». Пациентке рекомендована диета SFED (исключающая диета из шести продуктов: молоко/молочные продукты, пшеница/глютен, яйца, соя, орехи и морепродукты), медикаментозная терапия – ИПП в стандартной дозировке на шесть месяцев с последующим контролем (ЭГДС и морфологическое исследование биоптатов пищевода) для оценки ответа на стартовую терапию.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка 24 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на преходящие эпизоды дисфагии (затруднение прохождения плотной пищи по пищеводу), одинофагии, изжогу 2–3 раза в месяц. Из анамнеза: редкие эпизоды изжоги в течение шести лет, явления дисфагии и одинофагии последние четыре месяца, ранее осмотрена гастроэнтерологом, около года назад выполнена ЭГДС: недостаточность кардии; рефлюкс-эзофагит; эритематозная гастропатия; дуоденогастральный рефлюкс. В соответствии с установленным диагнозом (K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом) получала лечение: ИПП, прокинетики, антациды. На фоне проводимого лечения отмечала купирование симптомов. Аллергологический анамнез, наследственность не отягощены. В общесоматическом статусе – без особенностей. По данным ЭГДС: эндоскопические признаки ЭоЭ Eх2R0E2F1S0 (рис. 3). Выполнена мультифокальная биопсия. Морфологическое заключение (рис. 4): фрагменты слизистой оболочки пищевода, представленной пластом многослойного плоского эпителия с явлениями паракератоза и акантоза. В субэпителиальной строме и в толще слизистой оболочки – очагово-диффузный воспалительный инфильтрат, представленный лимфоцитами, плазмócитами с примесью большого числа эозинофильных лейкоцитов (45–50 в поле зрения при увеличении × 400) с формированием эозинофильных микроабсцессов. Отмечаются диффузная гиперплазия базального слоя эпителиального пласта, наличие межклеточного отека. Результаты лабораторного исследования представлены в табл. 2.

Установлен диагноз: «эозинофильный эзофагит Eх2R0E2F1S0». Пациентке рекомендована диета SFED (исключающая диета из шести продуктов: молоко/молочные продукты, пшеница/глютен, яйца, соя, орехи и морепродукты), медикаментозная терапия – ИПП в стандартной дозировке на один месяц с последующим контрольным осмотром гастроэнтеролога для оценки клинического ответа на проводимую терапию.

Представленные клинические примеры представляют интерес, так как демонстрируют «неклассические» варианты ЭоЭ. Обращают на себя внимание несколько особенностей: в обоих случаях пациенты – молодые женщины, хотя заболевание чаще встречается среди мужчин. Показательно, что клиническая картина заболевания не коррелировала с эндоскопическими и морфологическими признаками. В первом случае при ЭГДС обнаруживались характерные проявления, при этом жалобы в полной мере соот-



Таблица 2. Результаты лабораторного исследования пациентки

Показатель	Результат	Референсные значения
Лейкоциты	$5,9 \times 10^9/\text{л}$	$4,00-10,00 \times 10^9/\text{л}$
Эритроциты	$4,71 \times 10^{12}/\text{л}$	$3,80-5,10 \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	134 г/л	117 – 155 г/л
Тромбоциты	$274 \times 10^9/\text{л}$	$150-400 \times 10^9/\text{л}$
Эозинофилы	6,1%	1,0-5,0%
Эозинофилы	$0,34 \times 10^9/\text{л}$	$0,02-0,50 \times 10^9/\text{л}$
Скорость оседания эритроцитов	25 мм/ч	2–20 мм/ч
Суммарные иммуноглобулины класса E в сыворотке	36 МЕ/мл	0,00–100,00 МЕ/мл
Эозинофильный катионный белок	26,3 нг/мл	0,00–24,00 нг/мл
13С-уреазный дыхательный тест (<i>H. pylori</i>)	1,2‰	< 4,00‰

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, выходящие за пределы референсных значений.

ветствовали таковым при ГЭРБ, а гистологические данные характеризовались минимальными проявлениями заболевания. Во втором случае, напротив, манифестное течение ЭоЭ с дисфагией и одинофагией, отсутствие указаний в анамнезе на иммуноопосредованные заболевания и едва различимые эндоскопические признаки не соответствовали выраженным гистологическим изменениям в биоптатах пищевода – большое количество эозинофильных лейкоцитов (45–50 в поле зрения при увеличении $\times 400$) с формированием эозинофильных микроабсцессов, диффузная гиперплазия базального слоя эпителиального пласта, межклеточный отек. Выраженность клинических проявлений, обнаруженных морфологических изменений, вероятно, может быть предиктором более тяжелого, чем в первом случае, течения ЭоЭ с возможной неэффективностью терапии ИПП и необходимостью применения топических ГКС.

Заключение

Заболеваемость и распространенность ЭоЭ значительно увеличиваются во всем мире. Точные патогенетические механизмы заболевания остаются неясными, но известно, что определенные факторы окружающей среды могут вызывать воспаление слизистой оболочки пищевода у генетически предрасположенных людей. Клинические проявления ЭоЭ существенно варьируют не только в зависимости от возраста, но и у разных пациентов – от «классического» вклинения фрагментов пищи в пищевод до малоспецифичных симптомов, скрывающихся под маской ГЭРБ. В диагностике заболевания, помимо тщательного анализа жалоб, анамнеза, сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний, ключевое значение имеет эндоскопическое исследование с оценкой визуальных признаков по EREFS с последующим морфологическим

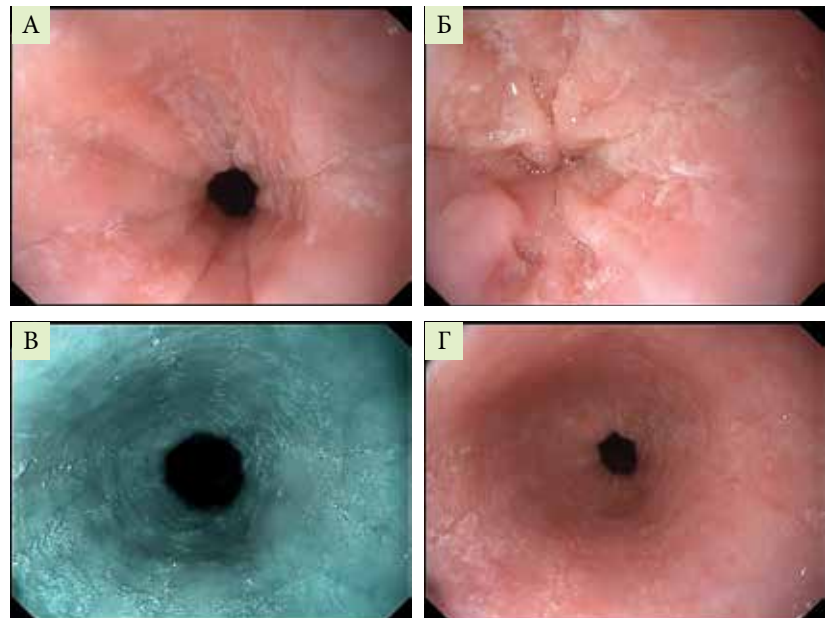


Рис. 3. Эндоскопическое исследование пищевода: А, Б – дистальная и средняя трети пищевода (значительное количество участков экссудативного налета (более 10% поверхности слизистой оболочки пищевода), соответствует Ex2); выраженный отек (отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода, соответствует E2); В – экссудативный налет (режим мультиспектральной визуализации – VIST); Г – дистальная треть пищевода (неглубокие продольные борозды (соответствуют F1))

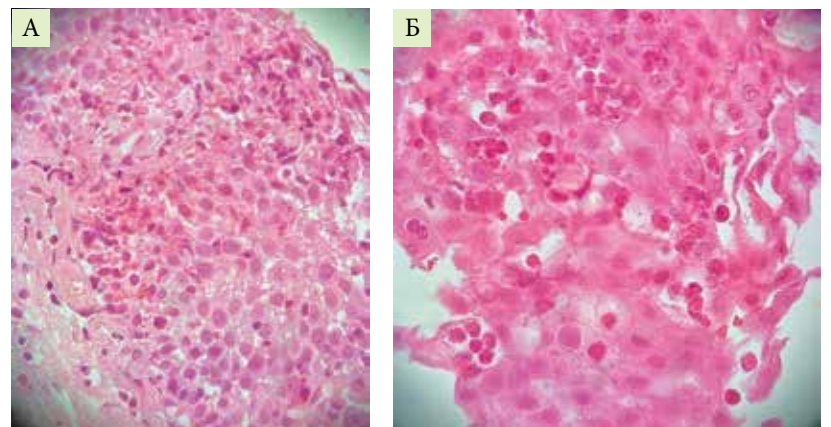


Рис. 4. Гистологическое исследование биопсийного материала пищевода. Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$: А – многослойный плоский эпителий с утолщением базального слоя эпителиального пласта, наличием высокого ядерного цитоплазматического соотношения, с выраженным межклеточным отеком, массивной (> 15 клеток в поле зрения) инфильтрацией эозинофильными гранулоцитами с явлениями дегрануляции; Б – интраэпителиальные эозинофильные микроабсцессы

исследованием биоптатов. Перспективным следует считать внедрение в клиническую практику неинвазивных маркеров диагностики ЭоЭ для первичного выявления и мониторинга заболевания. Применяемые в настоящее время принципы лечения включают диету с исключением определенных продуктов, ИПП, ГКС для местного и перорального применения, а также биологические препараты. ●



Литература

1. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018; 154 (2): 319–332.
2. Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В., Березина О.И. и др. Эозинофильный эзофагит. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 158 (10): 115–119.
3. Anderson J., Moonie S., Hogan M.B., et al. Cost of chronic inflammatory disease: the impact of eosinophilic esophagitis in Nevada. *J. Dig. Dis.* 2020; 21: 12–19.
4. Dellon E.S. Cost-effective care in eosinophilic esophagitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123: 166–172.
5. Hahn J.W., Lee K., Shin J.I., et al. Global Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21: 3270–3284.
6. Navarro P., Arias Á., Arias-González L., et al. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019; 49: 1116–1125.
7. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG.* 2013; 108 (5): 679–692.
8. Prasad G.A., Alexander J.A., Schleck C.D. et al. // Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 1055–1061.
9. Van Rhijn B.D., Verheij J., Smout A.J.P.M., et al. The endoscopic reference score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28: 1714–1722.
10. Dellon E.S., Erichsen R., Baron J.A., et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 662–670.
11. Dellon E.S., Gibbs W.B., Fritchie K.J., et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 1305–1313.
12. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8 (1–1): 58–83.
13. Furuta G.T., Katzka D.A. Eosinophilic Esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1640–1648.
14. Lucendo A.J., Santander C., Savarino E., et al. EoE CONNECT, the European registry of clinical, environmental, and genetic determinants in eosinophilic esophagitis: rationale, design, and study protocol of a large-scale epidemiological study in Europe. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2022; 15: 1–16.
15. Rothenberg M.E., Spergel J.M., Sherrill J.D., et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat. Genet.* 2010; 42: 289–291.
16. Kottyan L.C., Davis B.P., Sherrill J.D., et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat. Genet.* 2014; 46: 895–900.
17. Blanchard C., Wang N., Stringer K.F., et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 536–547.
18. Kottyan L.C., Parameswaran S., Weirauch M.T., et al. The genetic etiology of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145: 9–15.
19. Alexander E.S., Martin L.J., Collins M.H., et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 1084–1092.
20. Jensen E.T., Kuhl, J.T., Martin L.J., et al. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J. All. Clin. Immunol.* 2018; 141 (2): 632–637.
21. O’Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol.* 2018; 154: 333–345.
22. Biedermann L., Straumann A. Mechanisms and clinical management of eosinophilic oesophagitis: an overview. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 20: 101–119.
23. Zhu Z., Yang Y., Han X., et al. Causality of *Helicobacter pylori* infection on eosinophilic esophagitis and potential pathogenesis: a Mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1365604.
24. Massimino L., Barchi, A., Mandarino F.V., et al. A multi-omic analysis reveals the esophageal dysbiosis as the predominant trait of eosinophilic esophagitis. *J. Transl. Med.* 2023; 21: 46.
25. Harris J.K., Fang R., Wagner B.D., et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One.* 2015; 10: e0128346.
26. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л. и др. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита: новейшие данные. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8 (2): 50–72.
27. Furuta G.T., Fillon S.A., Williamson K.M., et al. Mucosal microbiota associated with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2023; 76: 347–354.
28. Xue Z., Miller T.L., Abramson L., et al. Association of eosinophilic esophagitis with autoimmune and connective tissue disorders and the impact on treatment response. *Dis. Esophagus.* 2022; 36: doac043.
29. Gleich G.J., Adolphson C.R. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv. Immunol.* 1986; 39: 177–253.



30. Straumann A., Kristl J., Conus S., et al. Cytokine expression in healthy and inflamed mucosa: probing the role of eosinophils in the digestive tract. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11: 720–726.
31. Vinit C., Dieme A., Courbage S., et al. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch. Pediatr.* 2019; 26: 182–190.
32. Nelson M., Zhang X., Pan Z., et al. Mast cell effects on esophageal smooth muscle and their potential role in eosinophilic esophagitis and achalasia. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2020; 320: 319–327.
33. Nurko S., Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2008; 18: 73.
34. Nakajima N., Sato H., Takahashi K., et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29: 1.
35. Goldblum J.R., Whyte R.I., Orringer M.B., et al. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 327–337.
36. Cools-Lartigue J., Chang S.Y., McKendry K., et al. Pattern of esophageal eosinophilic infiltration in patients with achalasia and response to Heller myotomy and Dor fundoplication. *Dis. Esophagus.* 2013; 26: 766–775.
37. Ghisa M., Laserra G., Marabotto E., et al. Achalasia and obstructive motor disorders are not uncommon in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 1: 1.
38. Malinowski A., Rydell N., Fujisawa T., Borres., et al. Clinical potential of eosinophil-derived neurotoxin in asthma management. *J. All. Clin. Immunol.* 2023; 11: 750–761.
39. Carlson M., Hakansson L. Kampe M., et al. Degranulation of eosinophils from pollen-atopic patients with asthma is increased during pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 131–139.
40. Egesten A., Alumets J., von Mecklenburg C., et al. Localization of eosinophil cationic protein, major basic protein, and eosinophil peroxidase in human eosinophils by immunoelectron microscopic technique. *J. Histochem. Cytochem.* 1986; 34: 1399–1403.
41. Mavi P., Rajavelu P., Rayapudi M. et al. // Esophageal Functional Impairments in Experimental Eosinophilic Esophagitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 302: 1347–1355.
42. Kliewer K.L., Murray-Petzold C., Collins M.H., et al. Benralizumab for eosinophilic gastritis: a single-site, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 8: 803–815.
43. Sciumè G.D., Visaggi P., Sostilio A., et al. Eosinophilic esophagitis: Novel concepts regarding pathogenesis and clinical manifestations. *Minerva Gastroenterol. (Torino).* 2022; 68: 23–39.
44. Tappata M., Eluri S., Perjar I., et al. Association of mast cells with clinical, endoscopic, and histologic findings in adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2018; 73: 2088–2092.
45. Elieh Ali Komi. D., Bjermer L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current insights. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56: 234–247.
46. Abonia J.P., Blanchard C., Butz B.B., et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 140–149.
47. Romagnani P., De Paulis A., Beltrame C., et al. Trypsin-chymase double-positive human mast cells express the eotaxin receptor CCR3 and are attracted by CCR3-binding chemokines. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 1195–1204.
48. Elieh Ali Komi D., Bjermer L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current Insights. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56: 234–247.
49. Rochman M., Travers J., Abonia J.P., et al. Synaptopodin is upregulated by IL-13 in eosinophilic esophagitis and regulates esophageal epithelial cell motility and barrier integrity. *JCI Insight.* 2017; 2: e96789.
50. Nguyen N., Fernando S.D., Biette K.A., et al. TGF-β1 alters esophageal epithelial barrier function by attenuation of claudin-7 in eosinophilic esophagitis. *Mucosal. Immunol.* 2018; 11: 415–426.
51. Mulder D.J., Pooni A., Mak N., et al. Antigen presentation and MHC class II expression by human esophageal epithelial cells: role in eosinophilic esophagitis. *Am. J. Pathol.* 2011; 178: 744–753.
52. Davis B.P., Rothenberg M.E. Mechanisms of disease of eosinophilic esophagitis. *Annu. Rev. Pathol.* 2016; 11: 365–393.
53. Noel R.J., Putnam P.E., Rothenberg M.E. Eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 940–941.
54. Veerappan G.R., Perry J.L., Duncan T.J., et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 420–426.
55. Ricker J., McNear S., Cassidy T., et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4: 27–35.
56. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H., et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007; 133: 1342–1363.
57. Ntuli Y., Bough I., Wilson M. Recognising eosinophilic oesophagitis as a cause of food bolus obstruction. *Front. Gastroenterol.* 2020; 11: 11–15.
58. Кайбышева В.О., Эрдес С.И., Кашин С.В. и др. Эозинофильный эзофагит: собственный опыт диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 10 (158): 92–109.
59. Achem S.R., Almansa C., Krishna M., et al. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1194–1201.
60. Alexander R., Alexander J.A., Ravi K., et al. Measurement of observed eating behaviors in patients with active and inactive eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17 (11): 2371–2373.



61. SenGupta N., Tapper, E.B., Corban C., et al. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the emergency department with oesophageal food bolus impaction from 2004–2014. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42: 91–98.
62. Hillman L., Donohue S., Broman A.T., et al. Empiric proton pump inhibitor therapy after esophageal food impaction may mask eosinophilic esophagitis diagnosis at follow-up. *Dis. Esophagus.* 2021; 34: doab0303.
63. Chang J.W., Olson S., Kim J.Y., et al. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis. Esophagus.* 2019; 32: doz056.
64. Lenz C.J., Leggett C., Katzka D.A., et al. Food Impaction: etiology over 35 years and association with eosinophilic esophagitis. *Dis. Esophagus.* 2019; 32: doy093.
65. Aceves S.S., Alexander J.A., Baron T.H., et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: american society for gastrointestinal endoscopy consensus conference. *Gastrointest. Endosc.* 2022; 96: 576–592.
66. Hirano I., Moy N., Heckman M.G., et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013; 62: 489–495.
67. Kim H.P., Vance R.B., Shaheen N.J., et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 988–996.
68. Odze R.D. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 485–490.
69. Chen J.W., Pandolfino J.E., Lin Z., et al. Endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy.* 2016; 48: 794–801.
70. Dellon E.S., Cotton C.C., Gebhart J.H., et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 31–39.
71. Okimoto E., Ishimura N., Okada M., et al. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig. Endosc.* 2017; 29: 49–56.
72. Schoepfer A.M., Safroneeva E., Bussmann C., et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 201; 145: 1230–1236.
73. Okimoto E., Ishimura N., Adachi K., et al. Application of convolutional neural networks for diagnosis of eosinophilic esophagitis based on endoscopic imaging. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 2529.
74. Ayaki M., Manabe N., Nakamura J., et al. The “Caterpillar Sign”: a novel endoscopic indicator of eosinophilic esophagitis. *Esophagus.* 2021; 18: 156–162.
75. Lucendo A.J., Arias Á., Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 13–22.
76. Ishimura N., Sumi S., Okada M., et al. Ankylosaurus back sign: novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response. *Endoscopy International. Open.* 2018; 6 (02): 165–172.
77. Масленкина К.С., Михалева Л.М., Мотылев Е.Н. и др. Клинико-морфологическая диагностика эозинофильного эзофагита. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023; 12 (3): 5–18.
78. Collins M.H., Martin L.J., Alexander E.S., et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis. Esophagus.* 2017; 30: 1–8.
79. Doménech W.J., Jover C.V., Gil G.V., et al. Assessing eosinophilic cationic protein as a biomarker for monitoring patients with eosinophilic esophagitis treated with specific exclusion diets. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10: 12.
80. Cengiz C. Serum eosinophilic cationic protein is correlated with food impaction and endoscopic severity in eosinophilic esophagitis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019; 30: 345–349.
81. Schlag C., Pfefferkorn S., Brockow K., et al. Serum eosinophil cationic protein is superior to mast cell tryptase as marker for response to topical corticosteroid therapy in eosinophilic esophagitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48: 600–606.
82. Straumann A., Conus S., Degen L., et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 400–409.
83. Ghisa M., Laserra G., Barberio B., et al. T01,02.4 fecal eosinophil cationic protein as potential marker of disease activity in patients with eosinophilic esophagitis. *Dig. Liver Dis.* 2020; 52: 63–64.
84. Konikoff M.R., Blanchard C., Kirby C., et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1328–1336.
85. Subbarao G., Rosenman M.B., Ohnuki L., et al. Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53: 651–658.
86. Dellon E.S., Rusin S., Gebhart J.H., et al. Utility of a noninvasive serum biomarker panel for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110: 821–827.
87. Kephart G.M., Alexander J.A., Arora A.S., et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 298–307.
88. Furuta G.T., Kagalwalla A.F., Lee J.J., et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2013; 62: 1395–1405.



89. Ackerman S.J., Kagalwalla A.F., Hirano I., et al. One-hour esophageal string test: a nonendoscopic minimally invasive test that accurately detects disease activity in eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114: 1614–1625.
90. Popken-Harris P., Thomas L., Oxvig C., et al. Biochemical properties, activities, and presence in biologic fluids of eosinophil granule major basic protein. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 1282–1289.
91. Wechsler J.B., Ackerman S.J., Chehade, M., et al. Noninvasive biomarkers identify eosinophilic esophagitis: a prospective longitudinal study in children. *Allergy.* 2021; 76: 3755–3765.
92. Dellon E.S., Chen X., Miller C.R., et al. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1503–1511.
93. Kelly K.J., Lazenby A.J., Rowe P.C., et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1503–1512.
94. Kagalwalla A.F., Sentongo T.A., Ritz S., et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1097–1102.
95. Cotton C.C., Erim D., Eluri S., et al. Cost utility analysis of topical steroids compared with dietary elimination for treatment of eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15: 841–849.
96. Hoofien A., Dias J.A., Malamisura M., et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: results of the European retrospective pediatric eosinophilic esophagitis registry (RetroPEER). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 10: 1097.
97. Arias A., González-Cervera J., Tenias J.M., et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1639–1648.
98. Tomizawa Y., Melek J., Komaki Y., et al. Efficacy of pharmacologic therapy for eosinophilic esophagitis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52: 596–606.
99. Molina-Infante J., Rodriguez-Sanchez J., Martinek J., et al. Long-Term loss of response in proton pump Inhibitor-Responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110: 1567–1575.
100. Gómez-Torrijos E., García-Rodríguez R., Castro-Jiménez A. et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 534–540.
101. Sawas T., Dhalla S., Sayyar M., et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 797–806.
102. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., et al. Efficacy of Dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020; 158: 111–122.
103. Hirano I., Collins M.H., Assouline-Dayana Y., et al. RPC4046, a monoclonal antibody against il13, reduces histologic and endoscopic activity in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2019; 156: 592–603.
104. Schneider A., Rubinstein A. Benralizumab intended for eosinophilic asthma leads to complete resolution of eosinophilic esophagitis. *Ann. All. Asthma & Immunol.* 2018; 121: 127.

Eosinophilic Esophagitis: Modern Ideas about the Disease, Own Clinical Observations

Shchelochenkov S.V., PhD^{1,2}, Bordin D.S., PhD, Prof.^{3,4,5}, Livzan M.A., PhD, Prof., Corresponding member of the RAS², Guskova O.N., PhD⁵, Shchelochenkova T.D., PhD⁵

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

² Omsk State Medical University

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁴ Russian University of Medicine, Moscow

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Shchelochenkov, workmedbox@gmail.com

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated disease of the esophagus that requires lifelong therapy and monitoring. The diagnosis is established on the basis of an endoscopic examination of the esophagus with a multifocal biopsy of the mucous membrane and the detection of at least 15 eosinophils in the field of view (≈ 60 eosinophils/mm²) at high magnification. The incidence and prevalence of EoE have increased significantly in recent decades, with an average delay in diagnosis of EoE of 4–6 years in both children and adults. Early detection of EoE depends on recognition of the initial clinical manifestations, which vary significantly between children and adults, as well as among patients of the same age. Approaches to the treatment of EoE have not been fully developed and include dietary recommendations, medications, and endoscopic methods at the stage of formation of esophageal strictures. This article reviews the epidemiological, clinical, endoscopic and morphological features of the disease, as well as therapeutic options for EoE, and presents clinical observations.

Keywords: eosinophilic esophagitis, eosinophils, exogenous allergens, abnormal Th2 immune response, dysphagia, EREFS



Дефицит лизосомной кислой липазы под маской неалкогольной жировой болезни печени: клинический случай первичной диагностики у мужчины 47 лет

Е.В. Винницкая, д.м.н., Л.С. Розенберг, К.Г. Салиев к.м.н.,
Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Е.С. Сбикина, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, e.vinnitskaya@mknc.ru

Для цитирования: Винницкая Е.В., Розенберг Л.С., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Сандлер Ю.Г., Сбикина Е.С. Дефицит лизосомной кислой липазы под маской неалкогольной жировой болезни печени: клинический случай первичной диагностики у мужчины 47 лет. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 78–85.

DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-78-85

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене LIPA. Болезнь накопления эфиров холестерина – клинический фенотип ДЛКЛ, характеризующийся активностью лизосомной кислой липазы с остаточной ферментативной активностью 1–5%, проявляющийся в более позднем возрасте и отличающийся медленным прогрессированием (в отличие от основного классического фенотипа ДЛКЛ – болезни Вольмана). Как правило, даже при гистологическом исследовании печени такие пациенты могут наблюдаться с диагнозами «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), «неалкогольный стеатогепатит» или «криптогенное заболевание печени». Применение рекомбинантной человеческой себелипазы альфа в качестве заместительной терапии открывает возможности для длительного и успешного лечения пациентов с ДЛКЛ. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует возможности диагностики этого редкого заболевания, скрытого под маской НАЖБП и впервые выявленного в возрасте 47 лет.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, себелипаза альфа, цирроз печени, клинический случай, неалкогольная жировая болезнь печени

Введение

Редкими, или орфанными, заболеваниями принято считать болезни, которые встречаются менее чем у одного человека на 2000 в популяции. Около 80% из них имеют генетическое происхождение. Как правило, клиницисты не имеют опыта распознавания или лечения подавляющего большинства редких заболеваний ввиду малой осведомленности. Диагноз часто ставится с задержкой или ошибочно, что приводит к запоздалой инициации терапии, а в ряде случаев – к фатальным исходам, тогда как правильный диагноз и своевременное вмешательство имеют решающее значение для продления жизни и улучшения резуль-

татов. Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) относится к орфанным заболеваниям, в частности к группе лизосомных болезней накопления, проявляющихся чаще в младенческом возрасте (болезнь Вольмана). Клинический фенотип ДЛКЛ, проявляющийся в более позднем возрасте, также называют болезнью накопления эфиров холестерина (БНЭХ) [1].

Определение

ДЛКЛ относится к группе наследственных моногенных болезней, связанных с нарушением функции лизосом, и является редким гетерогенным аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием, об-

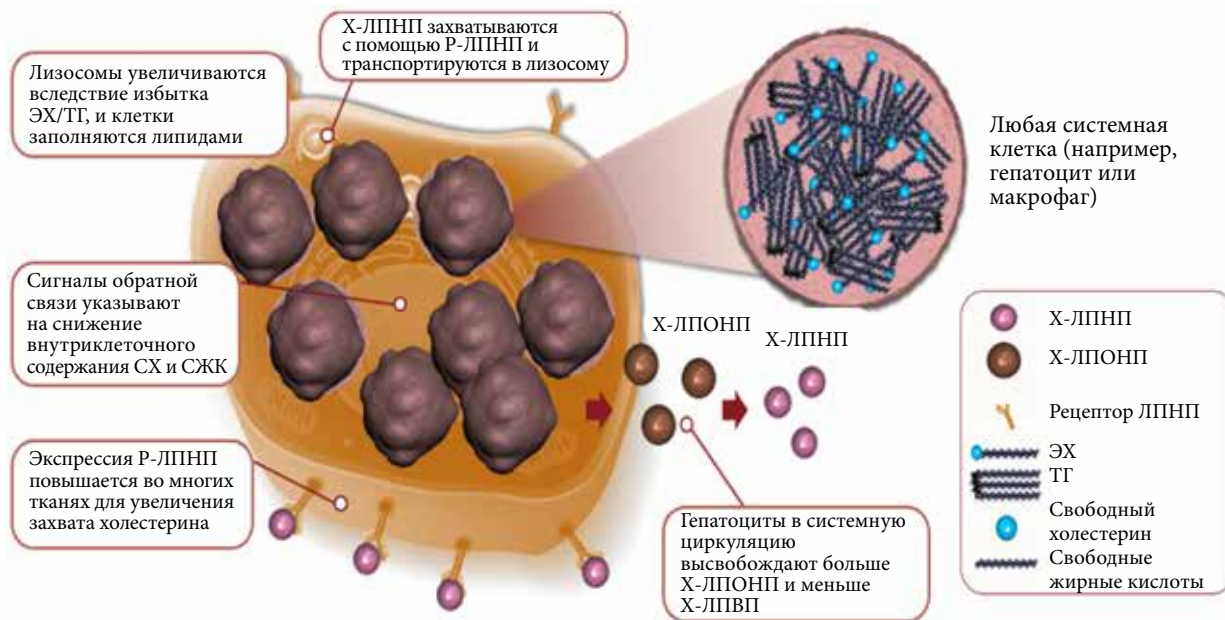


Рис. 1. Накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах гепатоцитов и макрофагов при дефиците лизосомной кислой липазы (адаптировано из Ž. Reiner и соавт., 2014) [9]

условленным накоплением сложных эфиров холестерина (ЭХ) и триглицеридов (ТГ) преимущественно в печени и селезенке с вовлечением других органов. Клинические проявления ДЛКЛ включают ряд непрерывных взаимосвязанных изменений в организме с прогрессированием до цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода [2].

Этиология и патогенез

Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) – единственный известный фермент, расщепляющий нейтральные липиды в лизосомах. Ген *LIPA* определяет уровень остаточной ферментативной активности ЛКЛ от полного отсутствия до менее чем 1% при болезни Вольмана и снижение в диапазоне от <1 до 10% в периферических лейкоцитах и фибробластах в случае БНЭХ [3]. Тип наследования ДЛКЛ – аутосомно-рецессивный, связан с мутациями гена *LIPA*, который расположен на 10-й хромосоме (10q23.31). На сегодняшний день у младенцев и взрослых пациентов с ДЛКЛ описано 98 мутаций, вызывающих заболевание, и 22 прогнозируемые патогенные мутации в гене *LIPA* [4]. Наиболее распространенным патогенным аллелем является синонимичная замена, которая нарушает сайт сплайсинга в экзоне 8 с.894G>A (E8S)M-1G>A) и является причиной заболевания более чем в половине опубликованных случаев [5]. При ДЛКЛ нонсенс-мутации, большие перестройки гена и мутации со сдвигом рамки считывания в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии обнаруживаются обычно при тяжелых формах [6]. При наличии этого варианта в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии остаточная активность ЛКЛ сохраняется в диапазоне 1–5% от исходного значения [3, 6, 7].

Активность ЛКЛ имеет ключевое значение в обеспечении клетки свободным холестерином и свободными жирными кислотами вследствие расщепления ЭХ и ТГ (нейтральных жиров), поступающих в лизосомы через рецептор-опосредованный эндоцитоз до свободного холестерина и жирных кислот. В случае ДЛКЛ негидролизованые ЭХ накапливаются в гепатоцитах и клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Прогрессирующее накопление этих липидов в лизосомах приводит к микровезикулярному стеатозу печени, запускаются процессы воспаления и фиброгенеза [8]. Липиды и их окисленные производные взаимодействуют с факторами транскрипции (стериновый регуляторный элемент связывания белков SRESB), которые непосредственно регулируют синтез и связывание холестерина, а также экспрессию генов, участвующих в липогенезе. Снижение внутриклеточного свободного холестерина, возникающее при отсутствии или снижении активности ЛКЛ, приводит к нарушению распада ЭХ, ТГ, что, в свою очередь, отражается на накоплении данных веществ в лизосомах. Далее происходит SRESB-опосредованная эндогенная стимуляция синтеза холестерина, ингибирование гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы и эндоцитоз, опосредованный рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Параллельно происходит увеличение синтеза Аполипопротеина В (АпоВ) и заметное увеличение образования холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Увеличение экспрессии ГМГ-КоА-редуктазы является основным следствием SRESB-2 – опосредованного снижения внутриклеточного холестерина, что приводит к повышению уровня свободного холестерина [3, 6, 9] (рис. 1).



В итоге накопление ЭХ и ТГ в органах и тканях ассоциируется с дислипидемией: в сыворотке крови отмечается повышенный уровень холестерина, а уровни ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) соответствуют норме или снижены. Также у некоторых пациентов наблюдается гипертриглицеридемия [10].

Клинические проявления ДЛКЛ характеризуются широким многообразием.

При болезни Вольмана (наиболее тяжелой младенческой форме ДЛКЛ) активность фермента составляет менее 1% от нормы, что приводит к быстрому массивному накоплению ЭХ и ТГ в лизосомах во многих органах и тканях, особенно печени, селезенке, надпочечниках, ворсинах кишечника, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах ретикулоэндотелиальной системы, таким образом вызывая системные проявления данного заболевания [10].

БНЭХ – фенотип ДЛКЛ, который характеризуется более медленным прогрессированием и вариабельностью клинических проявлений, при этом *in vitro* остаточная активность ЛКЛ сохраняется в диапазоне 1–12% от исходного значения [3, 6, 7, 11].

Нарушения липидного обмена могут иметь множество различных последствий у пациентов с ДЛКЛ, наиболее распространенным из которых является изменение концентрации циркулирующих липидов. У многих пациентов концентрация ЛПНП и ТГ повышается, в то время как концентрация ЛПВП снижается [12]. Также вышеуказанные нарушения могут приводить к отложению липидов в макрофагах и гепатоцитах, что, в свою очередь, вызывает микровезикулярный стеатоз печени [9] с прогрессированием в дальнейшем в фиброз и цирроз печени [12]. Считается, что богатые липидами макрофаги играют роль в развитии множества последствий ДЛКЛ вследствие стимуляции воспалительных процессов в тканях [3, 9, 12–14]. Наличие хронического воспалительного процесса в стенке кишечника может являться одной из причин задержки роста у пациентов с ДЛКЛ. Спленомегалия – распространенная находка, наблюдаемая у пациентов с ДЛКЛ, которая может быть следствием ряда механизмов, отмечаемых при данной патологии. Согласно одной из теорий, богатые липидами макрофаги, попадая в селезенку, способствуют отеку органа. Потенциальное развитие порталной гипертензии также может способствовать формированию спленомегалии [15]. Богатые липидами макрофаги при ДЛКЛ могут усугублять прогрессирование атеросклероза вследствие накопления липидов и нарушения метаболизма ЛПВП [3, 9].

Распространенность

Результаты одного из последних метаанализов существующих генетических исследований позволили сделать вывод о том, что ДЛКЛ поражает примерно одного из 175 тысяч человек [4]. Генетическая распространенность известных на сегодняшний день мутаций гена *LIPA* предсказывает более высокую заболеваемость, чем фактически сообщаемая. Рас-

четная частота ДЛКЛ в Москве оценивается как 1 : 73 [16]. По результатам анализа данных секвенирования, в российской популяции частота ДЛКЛ может составлять 1 : 67 600. Ожидаемая частота ДЛКЛ в России 1–2 : 100 000 [10, 17].

Инфантильная форма ДЛКЛ – это быстро прогрессирующая фатальная форма заболевания, среднее значение возраста смертности при которой составляет 3,7 месяца [18]. Дебют инфантильной формы ДЛКЛ – от неонатального периода до трех – шести месяцев.

У детей первых лет жизни с ДЛКЛ в большинстве случаев отмечается быстрое прогрессирование заболевания, характеризующееся гепатоспленомегалией, диареей, рвотой, синдромом мальабсорбции и задержкой роста. У данных пациентов отмечается быстрое развитие фиброза и цирроза печени [9]. Кроме того, у 50% младенцев с ДЛКЛ наблюдается кальцификация надпочечников [3]. Накопление липидов в лизосомах вызывает прогрессирующее полиорганное поражение [3]. Влияние ДЛКЛ на сердечно-сосудистую систему проявляется в повышении уровня ЛПНП и снижении уровня ЛПВП, что, в свою очередь, приводит к повышению сердечно-сосудистого риска [3, 9]. В первые месяцы жизни ребенка селезенка может увеличиваться в 20 раз по сравнению с исходным размером, что повышает риск травматического разрыва и, как следствие, может приводить к спленэктомии [9]. Влияние ДЛКЛ на желудочно-кишечный тракт проявляется в синдроме мальабсорбции, которая ассоциирована с инфильтрацией стенки кишечника пенстыми макрофагами, богатыми липидами, а также отложением липидов в кишечных ворсинах. Синдром мальабсорбции и проблемы со вскармливанием ребенка приводят к таким осложнениям, как белково-энергетическая недостаточность и, как следствие, к нарушению роста и кахексии [3, 9].

У взрослых пациентов с ДЛКЛ (клинический фенотип БНЭХ) дебют заболевания более поздний (от двух до 25 лет, чаще – до 10 лет, максимально в 40 лет), характерно медленное прогрессирование, течение заболевания вариабельно – от длительного бессимптомного течения до выраженного фиброза и цирроза печени [3, 9], наблюдается повышение активности печеночных ферментов и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Такие пациенты часто наблюдаются с диагнозом «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени».

В целом клиническое многообразие ДЛКЛ зависит от активности лизосомной кислой липазы [5] (рис. 2). Диагностика ДЛКЛ достаточно сложна, особенно в случае более позднего дебюта, из-за отсутствия патогномичных симптомов клинических проявлений и сходства с другими заболеваниями печени. К основным лабораторным скрининговым маркерам относятся: повышение активности трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратамино-трансферазы (АСТ), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП [10]. При анализе аполипопротеинограммы



Младенческая форма / болезнь Вольмана	Детская и взрослая форма / БНЭХ
Отсутствие или выраженный ДЛКЛ (< 1%)	ДЛКЛ (от 1–5 до 10%)
Дебют заболевания – от неонатального периода до трех – шести месяцев	Дебют заболевания более поздний (от двух до 25 лет, чаще – до 10 лет, максимально в 40 лет), медленное прогрессирование
Клинические проявления: желудочно-кишечные симптомы (рвота и диарея со стеатореей), задержка роста, выраженная гепатоспленомегалия, желтуха	Клинические проявления: от бессимптомного течения до тяжелого поражения печени. Ранний биохимический маркер поражения печени – синдром цитолиза (повышение АСТ и АЛТ в сыворотке крови от 1,5 до 5–7 норм)
Быстрая прогрессия с развитием печеночной недостаточности (включая портальную гипертензию и полиорганную недостаточность). Смертность – более шести месяцев (Me – 3,7 месяца)	Медленная прогрессия. При прогрессировании заболевания нарастают: спленомегалия, фиброз и стеатоз печени, белково-энергетическая недостаточность, ГЦК. Прогноз также неблагоприятный: у 78% пациентов – фиброз или цирроз (Ishak score ≥ 3) по данным биопсии, в том числе при бессимптомном течении

Примечание. АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

Рис. 2. Клинические проявления носят многообразный характер и зависят от активности лизосомной кислоты липазы (адаптировано из G. Strebinger и соавт., 2019) [5]

у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП – ApoB [3, 19]. К инструментальным скрининговым маркерам относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, которые позволяют выявить увеличение печени и, реже, селезенки, стеатоз печени. Количественную оценку степени стеатоза печени (методом МРТ) проводят для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии [10, 19].

При гистологическом исследовании печени также отмечается микровезикулярный стеатоз [3, 9].

В клинической практике, как правило, при выявлении стеатоза печени в сочетании с повышением трансаминаз выставляется диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) [10]. Золотым стандартом диагностики и основным маркером, применяемым для установления диагноза, является определение активности фермента ЛКЛ.

Современные технологии позволяют определять активность ферментов лизосом в лейкоцитах крови, фибробластах и пятнах высушенной крови на фильтрах – метод сухой капиллярной капли крови (СККК). Для этого используют два основных методических подхода – флуориметрический метод и определение активности ферментов с применением тандемной масс-спектрометрии [20].

Общий принцип применения флуориметрии основан на свойстве субстрата под воздействием молекул соответствующих ферментов каталитически расщепляться, высвобождая флуорохром, флуоресценцию которого возможно измерить. Флуорогенные субстраты на основе 4-метилумбеллиферона являются высокочувствительными, и с их помощью возможно определять активность ферментов даже в микроколичествах биологического материала (пятнах высушенной крови). Как правило, активность ферментов у больных с ДЛКЛ составляет менее 10% от нормы и при проведении биохимического тестирования может быть легко определена.

Оценка активности ЛКЛ методом СККК практически однозначно указывает на ДЛКЛ, так как у пациентов активность ЛКЛ снижена в десятки и сотни раз (< 5% от средней нормальной ферментативной активности), а иногда, при тяжелых формах, вовсе отсутствует. Никаких других состояний, при которых имеет место настолько низкая активность ЛКЛ, неизвестно. Анализ крови на ЛКЛ применяют в качестве инструмента в программах скрининга и крупных популяционных исследованиях ДЛКЛ, а также он может быть адаптирован для скрининга новорожденных [9, 21]. Если результаты СККК составляют от 5 до 10%, рекомендуется провести повторное тестирование и молекулярное секвенирование, прежде чем ставить точный диагноз. Результаты СККК > 10% означают, что активность ДЛКЛ не нарушена [21, 22].

При снижении активности фермента проводится ДНК-диагностика, в результате которой выявляют мутации в гене *LIPA*. При этом заболевании у пациента выявляют две мутации в гене – в гомозиготном состоянии (то есть две одинаковые мутации) или в компаунд-гетерозиготном состоянии (две разные мутации) [3]. У некоторых пациентов имеются интронные мутации, которые не могут быть обнаружены при проведении стандартного генетического скрининга [10].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ проводится с другими лизосомными болезнями накопления: болезнь Ниманна – Пика типа А, В, С, болезнь Гоше, ганглиозидозы (болезнь Тея – Сакса, болезнь Сандгофа, GM1-ганглиозидозы, ювенильные ганглиозидозы типа II (GM2), нарушения обмена гликогена, жирных кислот, желчных кислот, болезнь Вильсона – Коновалова, семейная гиперхолестеринемия, НАЖБП [10]. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно наблюдаться с такими диагнозами, как жировая болезнь печени, криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии [10].



Большой интерес представляет вопрос о том, изменяется ли активность ЛКЛ при НАЖБП. В исследовании F. Varatta (2015) у 240 пациентов с НАЖБП, подтвержденной УЗИ, было выявлено снижение активности ЛКЛ в сравнении со 100 здоровыми лицами [24].

Особый интерес вызывает тот факт, что среди пациентов с НАЖБП в подгруппе с гистологически подтвержденным более тяжелым течением неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) выявлено более выраженное снижение активности ЛКЛ, и это позволило авторам предположить, что нарушение функции ЛКЛ может быть связано с более агрессивными фенотипами НАЖБП [10]. Исследование E. Shteyer с участием 22 пациентов со стеатозом печени продемонстрировало корреляцию более низкого уровня активности ЛКЛ с заболеванием печени на более поздних стадиях прогрессирования [25]. Поскольку такие исследования ранее не проводились, остается неясным, является ли ДЛКЛ специфической характеристикой НАЖБП. U. Vespasiani-Gentilucci и соавт. в своем исследовании не выявили существенных различий в активности ЛКЛ между пациентами с циррозом в исходе НАСГ и пациентами с циррозом печени другой этиологии. Однако в обеих группах наблюдалось снижение активности ЛКЛ по сравнению со здоровой контрольной группой, что вызывает сомнение в ранее описанной корреляции между активностью ЛКЛ и тяжестью НАЖБП [26]. Авторы делают вывод о том, что цирроз печени характеризуется тяжелым приобретенным снижением активности ЛКЛ, точные причины и последствия которого требуют дальнейшего изучения. Существует предположение о том, что на активность лизосомальных ферментов, определяемую методом СККК, по-видимому, влияет количество лейкоцитов и тромбоцитов, и специфичность этих тестов может быть снижена при применении к определенным группам населения, таким как больные циррозом печени. Напротив, исследование группы пациентов (n = 81) с диагнозом НАЖБП и контрольной группы (n = 78) сопоставимых пациентов с заболеваниями печени, связанными с вирусным гепатитом С, показало, что НАЖБП характеризуется дефицитом ЛКЛ [27].

Приведенные исследования указывают на относительный дефицит ЛКЛ у пациентов с НАЖБП, что предполагает возможную патогенетическую роль ЛКЛ в развитии НАЖБП и требует дальнейшего изучения.

Лечение

Единственной безальтернативной патогенетической терапией ДЛКЛ является длительная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) себелипазой альфа – рекомбинантной человеческой ЛКЛ, производимой на основе белка яиц генетически модифицированных кур, имеющего ту же аминокислотную последовательность, что и у человеческой ЛКЛ, которая замещает активность данного фермента, снижает уровень специфических жировых отложений в печеночной ткани и уровень трансаминаз, восстанавли-

вает метаболизм ЭХ и ТГ в лизосомах, снижает уровень ЛПНП, ТГ, повышает ЛПВП [2].

Схемы дозирования. Пациентам с быстро прогрессирующей формой ДЛКЛ в течение первых шести месяцев жизни: 1 мг/кг или 3 мг/кг себелипазы альфа вводится внутривенно один раз в неделю, в зависимости от клинического состояния пациента. Рассмотрение возможности увеличения инициальной дозировки препарата должно основываться на тяжести состояния ребенка и скорости прогрессирования заболевания. Дальнейшее повышение дозы препарата до 5 мг/кг следует рассматривать при сохраняющемся недостаточном клиническом ответе.

Для детей в возрасте до шести месяцев и взрослых, у которых не выявлена быстропрогрессирующая форма ДЛКЛ, рекомендуемая доза себелипазы альфа составляет 1 мг/кг внутривенно один раз в две недели. В случае недостаточного терапевтического ответа по данным клинико-лабораторной картины можно рассмотреть возможность повышения дозы препарата до 3 мг/кг один раз в две недели. Препарат разрешен к применению при нарушении функции печени и почек. В качестве меры предосторожности следует по возможности избегать применения себелипазы альфа во время беременности [10].

Раннее выявление ДЛКЛ имеет важное значение для ведения заболевания и выживания. Заместительная ферментная терапия, иногда в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, в настоящее время является единственным методом лечения ДЛКЛ. Аутологичные трансплантаты с использованием генной терапии в сочетании с диетическим снижением содержания жира и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток могут обеспечить наилучшие клинические результаты для пациентов, предотвращая отторжение трансплантата и обеспечивая иммуногенную переносимость ЛКЛ. Дальнейшее совершенствование технологий на основе мРНК, а также доставка ЛКЛ наночастицами в лизосомы для усиленного расщепления липидов откроют терапевтические возможности, которые могут стать ключом к улучшению методов лечения ДЛКЛ с длительным эффектом.

Трансплантация печени

В ряде публикаций описаны результаты трансплантации печени взрослым пациентам с ДЛКЛ, что приводило к немедленной нормализации липопротеинового профиля и частичному восстановлению системного фенотипа вследствие перекрестной коррекции (то есть секреции ЛКЛ здоровыми гепатоцитами и поглощения ЛКЛ периферическими клетками с дефицитом ферментов). Есть данные об успешном и почти полном выздоровлении в отдельных случаях при сроке наблюдения до восьми лет [28]. Однако у ряда пациентов с трансплантацией печени наблюдалось продолжающееся отложение липидов в периферических тканях, прогрессирование накопления липидов в сосудах, почечная недостаточность, а в некоторых случаях парадоксальный рецидив патоло-



гии ДЛКЛ в аллотрансплантатах, приводящий к летальному исходу [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что восстановления активности ЛКЛ печени недостаточно для снижения системной патологии.

В настоящее время опубликованы ряд отечественных обзоров и отдельные клинические наблюдения ДЛКЛ – в основном в младенческом, раннем детском и, значительно реже, во взрослом возрасте [2, 20, 30–34].

Представленный клинический случай с впервые выявленной БНЭХ у пациента 47 лет позволяет пополнить ряд этих редких интереснейших наблюдений и демонстрирует возможности диагностики ДЛКЛ в современных условиях.

Клиническое наблюдение

Пациент Ю., 47 лет, поступил в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова с жалобами на общую слабость и тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза заболевания известно, что с 24 лет его периодически беспокоит чувство тяжести и общая слабость. При обследовании в лабораторных анализах крови присутствовало минимальное повышение уровня АСТ и АЛТ, однако дополнительное обследование и лечение не проводились.

Спустя 20 лет, в возрасте 44 лет, после перенесенного COVID-19 пациент проходил обследование, по данным которого выявлен синдром цитолиза (АЛТ – 198 МЕ/л (верхняя граница нормы (ВГН) – 35 МЕ/л) и АСТ 80 МЕ/л (ВГН – 35 МЕ/л)) и холестаза (гамма-глутамилтранспептидаза – 192 МЕ/л (ВГН – 38 МЕ/л) и щелочная фосфатаза – 290 МЕ/л (ВГН – 270 МЕ/л)), общий билирубин – 24 мкмоль/л (ВГН – 21 мкмоль/л), холестерин – 6,7 ммоль/л (ВГН – 5,2 ммоль/л), ЛПВП-альфа – 1,31 ммоль/л (ВГН – 1,55 ммоль/л), ЛПНП-бета – 3,57 ммоль/л (ВГН – 3,37 ммоль/л), ТГ – 2,03 ммоль/л (ВГН – 1,7 ммоль/л).

По данным УЗИ органов брюшной полости: незначительное увеличение печени, деформация желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы.

Состояние расценивалось как лекарственный гепатит. Тогда же была проведена терапия в медицинском учреждении города Москвы: адеметионином, урсодезоксихолевой кислотой, эссенциальными фосфолипидами, лаеннеком – без существенной динамики.

Через год сохранялась слабость, в анализах крови – умеренные признаки цитолиза и холестаза, что потребовало повторного, более тщательного обследования. Был проведен дифференциальный диагноз между НАЖБП (неалкогольным стеатогепатитом), аутоиммунным гепатитом, болезнью накопления меди (болезнью Вильсона). Гепатиты вирусной этиологии были исключены в первую очередь (маркеры вирусных гепатитов В и С не обнаружены). При комплексном исследовании для исключения болезни Вильсона – Коновалова (определение церулоплазмина в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмолога для определения

кольца Кайзера – Флейшера, генотипирование) данных в пользу этого заболевания получено не было. Наличие аутоиммунного заболевания печени также подтвердить не удалось – у пациента отсутствовали какие-либо признаки аутоиммунных нарушений (гипергаммаглобулинемия, антитела ANA, ASMA – в пределах референсных значений). Предполагать алкогольный генез заболевания также не представлялось возможным, поскольку пациент на протяжении всей жизни не употреблял алкоголь, вел здоровый образ жизни, что подтверждалось родственниками.

По результатам фиброэластометрии и стеатометрии печени – стадия фиброза F1 METAVIR, степень стеатоза – S2.

Состояние было расценено как проявление НАЖБП. Терапия гепатопротекторами не имела успеха, в этом же году в медицинском учреждении города Москвы проведено четыре сеанса плазмафереза, после чего отмечено нарастание маркеров цитолиза и холестаза. Ввиду неэффективности терапии направлен на консультацию к гастроэнтерологу в клинику-диагностическое отделение МКНЦ им. А.С. Логинова, по результатам которой была рекомендована госпитализация.

Анамнез жизни: пациент родился и рос в городе Москве, у родителей и близких родственников заболеваний печени не было, патологических отклонений в процессе роста и развития не отмечалось, женат, имеет двух дочерей, также без особенностей развития и врожденных патологий. Работает в сфере юриспруденции.

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь: билиарный сладж. Полип сигмовидной кишки. Данные объективного осмотра. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Индекс массы тела – 25,2 кг/м². Со стороны легких и органов сердечно-сосудистой системы патологических изменений не выявлено. Пальпировалась уплотненная печень, выступающая на 2,5 см из-под края реберной дуги, безболезненная, с закругленным краем. Селезенка не увеличена. Стул регулярный, оформленный.

При обследовании по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени в виде повышения эхогенности с признаками дистального ослабления УЗ-сигнала. При фиброэластометрии печени с функцией CAP отмечалось прогрессирование фиброза (стадия фиброза – F2 METAVIR, стеатоз – S2). Эзофагогастродуоденоскопия – без особенностей. Дополнительные исследования, направленные на исключение аутоиммунных заболеваний печени (определение иммуноглобулинов (IgM, IgG), антител (ANA Нер-2, AMA-M2, sp 100, gp 210, LC1)), аутоиммунный генез заболевания не подтвердили.

Несмотря на крайне редко встречающийся дефицит альфа-1-антитрипсина проводилось определение уровня альфа-1-антитрипсина в крови с отрицательным результатом.

Диагноз НАЖБП оставался наиболее вероятным ввиду наличия стеатоза печени и дислипидемии. В общем дифференциальном ряду оставалось не исключенным еще одно редкое наследственное



заболевание – ДЛКЛ. В связи с этим было проведено определение активной кислой липазы в пятнах высушенной крови, по результатам которого выявлено снижение активности фермента до 0,09 нМ/час/пятно.

Анализ гена *LIPA* методом массового параллельного секвенирования выявил вариант нуклеотидной последовательности в сплайс-регионе, экзоне 8 гена *LIPA* (chr10:90982268C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к нуклеотидной замене (NM_000235.4: c.894G>A (p.Gln298Gln)).

Проведено дополнительное обследование: ультразвуковая доплерография сосудов шеи – сонные и позвоночные артерии проходимы, а также ультразвуковое исследование щитовидной железы – структурных изменений не выявлено.

В итоге полученные данные позволили диагностировать БНЭХ.

Пациенту рекомендовано проведение заместительной терапии препаратом себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг в/в капельно один раз в две недели под контролем клинической и лабораторной динамики.

Проведено обследование обеих дочерей пациента – признаков заболевания не выявлено, активность ЛКЛ в пределах нормы.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует достаточно поздний дебют заболевания. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно

наблюдаться с такими диагнозами, как жировая болезнь печени, криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии. Вследствие частичной сохранности функции фермента ЛКЛ и в течение длительного времени диагноз длительно остается неясным, что в итоге приводит к циррозу печени и тяжелым атеросклеротическим повреждениям сосудов.

В связи с отсутствием яркой клинической картины и низкой динамикой развития заболевания диагноз пациенту был установлен только лишь спустя 23 года после первичного обращения за медицинской помощью. Необходимо сохранять настороженность в отношении данного заболевания у пациентов любого возраста и направлять на лабораторное тестирование активности ЛКЛ при наличии дислипидемии, гепатите неуточненной этиологии, стеатозе печени неясного генеза. Крайне важна осведомленность об этом заболевании не только гепатологов и гастроэнтерологов, но и врачей общей практики. Необходимо обследование пациентов с повышенным уровнем холестерина, ЛПНП, снижением ЛПВП, гепатомегалией и нарушением функции печени, гипертрансаминаземией неизвестной этиологии. Требуется введение эффективных скрининговых программ своевременной диагностики ДЛКЛ для своевременной патогенетической терапии, что позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы и улучшить качество их жизни. ●

Литература

1. Balwani M., Balistreri W., D'Antiga L., et al. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int.* 2023; 43 (7): 1537–1547.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (3): 239–243.
3. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J. Hepatol.* 2013; 58 (6): 1230–1243.
4. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J. Hepatol.* 2019; 70 (1): 142–150.
5. Streibinger G., Müller E., Feldman A., Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. *Hepat. Med.* 2019; 11: 79–88.
6. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120 (1–2): 62–66.
7. Tylki-Szymańska A., Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki).* 2014; 35 (1): 99–106.
8. Hülková H., Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012; 60 (7): 1107–1113.
9. Reiner Ž., Guardamagna O., Nair D., et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014; 235 (1): 21–30.
10. Анисимова И.В., Албегова М.Б., Богаева М.Э. и др. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология.* 2023; 20 (4): 337–354.
11. Fouchier S.W., Defesche J.C. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 24 (4): 332–338.
12. Antillán-Hernández Y., Almanza-Miranda E., Xin W.W., et al. Novel *LIPA* mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (3): 1001–1008.
13. Detlefsen S., Fagerberg C.R., Ousager L.B. Histiocytic disorders of the gastrointestinal tract. *Hum. Pathol.* 2013; 44 (5): 683–696.
14. Homan G.J. Failure to thrive: a practical guide. *Am. Fam. Physician.* 2016; 94 (4): 295–299.
15. Maciejko J.J. Erratum to: managing cardiovascular risk in lysosomal acid lipase deficiency. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2017; 17 (3): 233.



16. Каменец Е.А. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. Медицинская генетика. 2019; 8: 3–16.
17. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А. и др. Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (2): 184–185.
18. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E., et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet. Med. 2016; 18 (5): 452–458.
19. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (3): 41–51.
20. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И. Болезнь Вольмана – тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 42–51.
21. Lukacs Z., Barr M., Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clin. Chim. Acta. 2017; 471: 201–205.
22. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. Clin. Chim. Acta. 2012; 413 (15–16): 1207–1210.
23. Bradić I., Kuentzel K.B., Honeder S., et al. Off-target effects of the lysosomal acid lipase inhibitors Lalistat-1 and Lalistat-2 on neutral lipid hydrolases. Mol. Metab. 2022; 61: 101510.
24. Baratta F., Pastori D., Del Ben M., et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. EBioMedicine. 2015; 2 (7): 750–754.
25. Shteyer E., Villenchik R., Mahamid M., et al. Low serum lysosomal acid lipase activity correlates with advanced liver disease. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17 (3): 312.
26. Vespasiani-Gentilucci U., Gallo P., Piemonte F., et al. Lysosomal acid lipase activity is reduced both in cryptogenic cirrhosis and in cirrhosis of known etiology. PloS One. 2016; 11 (5): e0156113.
27. Tovoli F., Napoli L., Negrini G., et al. A relative deficiency of lysosomal acid lipase activity characterizes non-alcoholic fatty liver disease. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (6): 1134.
28. Sreekantam S., Nicklaus-Wollenteit I., Orr J., et al. Successful long-term outcome of liver transplantation in late-onset lysosomal acid lipase deficiency. Pediatr. Transplant. 2016; 20 (6): 851–854.
29. Bernstein D.L., Lobritto S., Iuga A., et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. Mol. Genet. Metab. 2018; 124 (1): 11–19.
30. Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения). РМЖ. 2018; 5 (21): 96–103.
31. Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей. Медицинский Совет. 2022; 16 (21): 250–255.
32. Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Никулина А.Б. Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина у ребенка раннего возраста. Клинический случай. Медицинский Совет. 2018; 2: 238–241.
33. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Баранов А.П. и др. Дефицит лизосомальной кислой липазы – недооцененная причина дислипидемии. Что нового? Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (4): 65–79.
34. Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. РМЖ. 2017; 19: 1346–1351.

Lysosomal Acid Lipase Deficiency under the Mask of NAFLD: a Clinical Case of Primary Diagnosis in a 47-Year-Old Man

E.V. Vinnitskaya, PhD, L.S. Rozenberg, K.G. Saliev PhD, T.Yu. Khaimenova, PhD., Yu.G. Sandler, PhD., E.S. Sbkina, PhD

Contact person: Elena V. Vinnitskaya, e.vinnitskaya@mknc.ru

Lysosomal acid lipase deficiency (DLK) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the LIPA gene. Cholesterol ester accumulation disease (BNEH) is a clinical phenotype of DLCL characterized by lysosomal acid lipase (LCL) activity with residual enzymatic activity of 1–5%, manifested at a later age and characterized by slow progression (unlike the main classical phenotype of DLCL – Wolman's disease). As a rule, even with histological examination of the liver, such patients may be diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) or cryptogenic liver disease. The use of recombinant human sebelipase alpha as a replacement therapy opens up opportunities for long-term and successful treatment of patients with DLKL. The presented clinical case illustrates the possibilities of diagnosing this rare disease, hidden under the mask of NAFLD and first identified at the age of 47 years.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, sebelipase alfa, liver cirrhosis, clinical case, nonalcoholic fatty liver disease



Аутоиммунный панкреатит I типа: проблемы диагностики и лечения

И.В. Козлова, д.м.н., проф., Е.Д. Усольцева

Адрес для переписки: Екатерина Дмитриевна Усольцева, usoltseva.katerina@mail.ru

Для цитирования: Козлова И.В., Усольцева Е.Д. Аутоиммунный панкреатит I типа: проблемы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 86–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-86-90

Аутоиммунный панкреатит I типа (IgG4-ассоциированный) – редкое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) неизвестной этиологии с доминированием аутоиммунных механизмов и возможностью ответа на терапию кортикостероидами. Морфологически аутоиммунный панкреатит I типа характеризуется воспалением, деструкцией протоков и прогрессирующим фиброзом паренхимы ПЖ. Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике возникают при очаговой форме заболевания, имитирующей опухоль ПЖ. В статье рассмотрен клинический случай пациента с морфологически подтвержденным диагнозом аутоиммунного панкреатита I типа, отражающий особенности течения заболевания, сложности дифференциальной диагностики, подходы к терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит I типа (IgG4-ассоциированный), рак поджелудочной железы, диагностика, течение

Введение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) I типа является одним из проявлений IgG4-ассоциированной болезни – иммунозависимой системной патологии, характеризующейся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 [1]. Воспаление, вызванное активированными IgG4-положительными лейкоцитами, характеризуется развитием выраженной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза [2]. При IgG4-ассоциированной болезни могут поражаться слюнные, слезные железы, почки, билиарный тракт, печень, легкие, забрюшинное пространство и другие органы и системы, однако именно подже-

лудочная железа чаще всего становится органом-мишенью иммунного воспаления [3].

Аутоиммунный IgG4-ассоциированный панкреатит (синоним АИП I типа) – группа редких воспалительных заболеваний поджелудочной железы неизвестной этиологии с доминированием аутоиммунных механизмов и возможностью ответа на терапию кортикостероидами [1, 3]. Вместе с тем, по некоторым опубликованным эпидемиологическим данным, АИП составляет более 5–10% случаев панкреатита, а предполагаемая распространенность – 1–2 на 100 тысяч человек [4]. По морфологическим критериям выделяют лимфоплазмочитарно-склерозирующий и идиопатический протоковый центральный варианты АИП [5].

Для иллюстрации сложности диагностики АИП I типа приведено клиническое наблюдение.



Клинический случай

Пациент И. 43 лет в ноябре 2023 г. обратился к гастроэнтерологу с жалобами на боль в верхних отделах живота после приема пищи, неоформленный стул до двух раз в сутки, без примесей, снижение массы тела на 10 кг за 4 месяца.

Болен шесть месяцев, когда впервые после погрешности в диете появилась боль в эпигастральной области, тошнота; в течение следующего месяца отмечались диарея до 4–5 раз в сутки и похудение.

Из анамнеза жизни известно, что пациент в течение 10 лет работает на вредном производстве – кирпичном заводе. Страдает хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ), базисную терапию не получает. Туберкулезом, вирусными гепатитами, другими хроническими инфекциями не болел. Наследственный анамнез и аллергологический анамнез не отягощены. Гемотрансфузий не проводилось. Лекарственные препараты и биологически активные добавки не принимает. Курит по две пачки сигарет в течение 20 лет. Алкоголь употребляет редко.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы сухие, без патологических высыпаний. Периферические лимфоузлы не увеличены. Рост 186 см, вес 74 кг, индекс массы тела – 21,39 кг/м², тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 68 в минуту, частота дыхательных движений – 16 в минуту, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень не увеличена. Диурез сохранен. Стул неоформленный, без примесей, до двух раз в сутки.

На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 10.08.23 г.: очаговое образование поджелудочной железы, лимфоаденопатия забрюшинных и парааортальных лимфоузлов. Общий анализ крови – без особенностей. По данным биохимического анализа крови отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 395 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 95 ЕД/л.

14.08.23 г. проведена компьютерная томография органов брюшной полости: картина опухоли поджелудочной железы с инвазией чревного ствола, печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артерий. Вторичное поражение лимфоузлов чревной и парааортальной групп.

В рамках онкопоиска выполнено дообследование, результаты которого приведены ниже: СА 19-9 в крови (18.08.2023 г.) – 10 ЕД/мл (референсные значения: 0–34 ЕД/мл). Рентгенография органов грудной клетки (18.08.2023 г.): без очаговых и инфильтративных изменений. Фиброколоноскопия (25.08.2023 г.): аппарат проведен до купола слепой кишки, на всем протяжении слизистая оболочка толстой кишки не изменена. Эзофагогастродуо-

деноскопия (25.08.2023 г.): эрозивный рефлюкс-эзофагит, степени В (по Лос-Анджелесской классификации).

С предварительным диагнозом «опухоль тела поджелудочной железы, T₄N₁M_x, стадия IV» госпитализирован в ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», где была выполнена пункционная биопсия поджелудочной железы. По результатам гистологического исследования в биоптате выявлены фрагменты ткани поджелудочной железы с очагами атрофии ацинарного компонента, склероза, воспалительным инфильтратом с преобладанием лимфоцитарных клеток. Определяются участки, напоминающие сториформный фиброз.

Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к PanCK, IgG4. При увеличении ×400 определяется более 10 плазматических клеток, определена экспрессия IgG4. Заключение: морфологическая картина с учетом иммунофенотипа наиболее соответствует IgG4-ассоциированному панкреатиту.

С диагнозом «аутоиммунный панкреатит I типа, впервые выявленный» пациент был выписан на амбулаторный этап лечения, рекомендовано наблюдение и лечение у гастроэнтеролога по месту жительства.

Амбулаторно выполнено исследование на концентрацию IgG4 в сыворотке крови; результат – 6,7 г/л (референсные значения 0,1–1,35 г/л). Уровень эластазы кала – 38 мкг/г (референсные значения >200 мкг/г), что соответствует тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Диагнозы на амбулаторном этапе:

Основной: «хронический IgG4-ассоциированный панкреатит (по данным ИГХА от 04.08.2023 г.) с внешнесекреторной недостаточностью. Лимфоаденопатия чревных и парааортальных групп».

Сопутствующие: «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Эрозивный эзофагит второй степени (по Лос-Анджелесской классификации). ХОБЛ, среднетяжелое течение, ремиссия».

Назначены терапия глюкокортикостероидами (преднизолон – 40 мг в сутки), ферментозаместительная терапия (панкреатин в капсулах с микросферами – 150 000 ЕД в сутки), прием ингибитора протонной помпы (пантопразол – 20 мг в сутки). На фоне терапии у пациента отмечено улучшение самочувствия в виде купирования абдоминальной боли, стабилизации веса. При этом сохранялась функциональная недостаточность поджелудочной железы, о чем свидетельствует низкий уровень фекальной эластазы при исследовании в динамике (42 мкг/г).

Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике от 27.10.2023 г.: картина опухоли поджелудочной железы с компрессией регионарных и магистральных сосудистых структур. Лимфоаденопатия чревной и парааортальной групп.



В сравнении с исследованием от 14.08.2023 г. положительная динамика в виде умеренного уменьшения объема опухолевого образования поджелудочной железы.

При выписке пациенту рекомендовано амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога, онколога, определение СА 19-9 в крови в динамике, продолжение терапии преднизолоном в дозе 40 мг/сут в течение четырех недель с последующим постепенным снижением дозы по 5 мг в неделю (под контролем уровня артериального давления, гликемии, витамина D сыворотки крови), продолжение ферментозаместительной терапии длительно.

Обсуждение

Истинная распространенность АИП I типа в настоящее время еще предстоит определить, однако известно, что в 1,5–2 раза чаще этим заболеванием страдают мужчины старше 40–50 лет [6]. В клиническом примере представлен случай заболевания пациента мужского пола, относящегося к указанной возрастной группе.

Симптомы АИП I типа неспецифичны. Основным клиническим проявлением является абдоминальная боль, как правило, малой интенсивности. Могут регистрироваться явления астении, диспепсии, внепанкреатическая патология (ГЭРБ, изменения гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника), осложняющие постановку диагноза [7, 8].

Возможно развитие нарушений экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы, характерно относительно более благоприятное течение сахарного диабета с частичным обратным развитием функциональной недостаточности, а в ряде случаев и полной редукцией функциональных нарушений на фоне патогенетической терапии глюкокортикостероидами [8]. При формировании стеноза интрапанкреатической части холедоха или расположенных дистально от него стриктур желчевыводящих путей возможно развитие механической желтухи с необходимостью хирургического лечения [9–11].

Жалобы пациента в данном клиническом примере также носили неопределенный характер. Болевой синдром характеризовался малой интенсивностью, отсутствием четкой локализации; из симптомов диспепсии периодически отмечалась тошнота. На развитие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы указывали такие клинические симптомы, как нечастый неоформленный стул, снижение массы тела. Функциональным показателем нарушения экзокринной функции поджелудочной железы служит эластаза кала, которая у данного пациента была значительно снижена и в динамике до референсных значений не восстановилась.

Основными лабораторными маркерами АИП I типа являются гипергаммаглобулинемия (осо-

бенно IgG4 > 135 мг/дл), в ряде случаев повышенный уровень панкреатических энзимов в сыворотке, гипербилирубинемия, синдром холестаза (30–60% случаев). Могут регистрироваться наличие сывороточных аутоантител, которое в данном случае имеет вспомогательное значение (АНА, антитела к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA), антитела к карбоангидразе I, II и IV типов, ревматоидный фактор, антигладкомышечные антитела, антимитохондриальные антитела), повышение уровня СА 19-9 и снижение активности фракций комплемента [10].

В описанном случае отмечались повышенный уровень лабораторных маркеров холестаза (ЩФ, ГГТП), повышение уровня IgG4 в сыворотке крови, показатель СА 19-9 оставался в пределах нормальных значений.

Для визуализации поджелудочной железы используются такие методы инструментальной диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Наиболее доступным методом является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при помощи которого могут быть выявлены следующие изменения: характерный «колбасообразный» (sausage-like) вид поджелудочной железы или очаговое увеличение одного из отделов поджелудочной железы (как правило, головки), имитирующее неопластический процесс. Также характерна замедленная васкуляризация поджелудочной железы на цветных доплерограммах. Нередко определяется расширение внепеченочных и стриктуры внутрипеченочных желчных протоков [11, 12].

Высококонтрастным и специфичным методом (98 и 95% соответственно) является эндоскопическая ультрасонография, позволяющая с использованием контрастных веществ визуализировать мелкие сосуды в области повреждений поджелудочной железы. Очаговые образования поджелудочной железы, формирующиеся при аутоиммунном панкреатите I типа, кровоснабжаются в меньшей степени, чем окружающая их нормальная паренхима поджелудочной железы, в отличие от новообразований онкологической природы [13].

При инструментальном исследовании визуализируется диффузно увеличенная поджелудочная железа колбасообразного вида, окруженная тонким ободком низкой плотности (при мультиспиральной компьютерной томографии, T2-взвешенных магнитно-резонансных томограммах, позитронно-эмиссионной компьютерной томографии), или диффузная негомогенность паренхимы, имитирующая объемные образования поджелудочной железы [13]. Кальцификаты или псевдокисты наблюдаются редко [11, 13].

При выполнении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии могут быть выявлены стеноз интрапанкреатической части холедоха



Обновленные критерии HISORt (клиника Мейо, США, 2009 г.)

Группа А Гистология (определенные признаки)	Диагностическая гистология (H1): 1) в резецированных образцах, 2) биопсия ПЖ в зоне с наиболее выраженными изменениями
Группа В Методики визуализации (КТ, МРТ) и другие признаки	Типичные признаки АИП по данным методик визуализации (I1) в сочетании с: <ul style="list-style-type: none"> ■ повышением IgG4 в плазме крови (S1/S2); ■ вовлечением других органов (O1/O2); ■ сочетаемые результаты гистологического исследования (H2) – фиброз в сочетании с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией
Группа С Ответ на терапию КС: <ul style="list-style-type: none"> ■ пациенты групп А или В; ■ пациенты без типичных визуализационных признаков, но с другими возможными маркерами АИП 	Ответ на терапию КС – (Rt1)-разрешение/улучшение панкреатических и/или внепанкреатических повреждений у больных с показаниями для стероидной терапии: 1) пациенты групп А или В; 2) пациенты без типичных визуализационных признаков (I2/I3) в отсутствие данных за рак, имеющие один из основных (S1, O1) или два предполагающих (S2, O2, H2) признака АИП; 3) применение КС в отсутствие убедительных или косвенных признаков АИП должно рекомендоваться с крайней осторожностью

с расширением его верхних отделов, склерозирующие изменения внепанкреатической части протока, схожие с таковыми при первичном склерозирующем холангите [11].

Результаты гистологического исследования биоптата поджелудочной железы в описанном клиническом наблюдении типичны для АИП I типа: воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов, участки сториформного фиброза, наличие IgG4-положительных клеток.

Не вызывает сомнений, что «золотым стандартом» диагностики АИП остается гистологическое исследование. Морфологически аутоиммунный панкреатит I типа характеризуется воспалительной инфильтрацией перидуктальной зоны лимфоцитами и гранулоцитами, деструкцией протоков и прогрессирующим муароформным (сториформным) фиброзом паренхимы поджелудочной железы. При ИГХ-исследовании характерно наличие более десяти IgG4-положительных плазматических клеток в поле зрения [5, 14].

В 2005 г. были сформулированы критерии диагностики АИП – HISORt, включающие типичные гистологические изменения (Histology), данные визуализирующих методик исследования (Imaging), серологические маркеры (Serology), вовлечение в патологический процесс других органов (Other organ involvement), ответ на терапию кортикостероидами (Response to corticosteroid therapy). В 2009 г. критерии HISORt были обновлены [14]. Обновленные критерии представлены в таблице.

В представленном клиническом случае диагноз поставлен с учетом описанных выше критериев.

Препаратами выбора для лечения АИП I типа являются глюкокортикостероиды. Рекомендовано назначение преднизолона в стартовой дозе 30–40 мг в сутки в течение четырех недель с последующей оценкой эффективности терапии и возможным снижением дозы. Минимальная продолжительность терапии стероидами в стартовой дозе – 4–8 недель [9, 10].

После исключения онкологической патологии пациенту было назначено лечение преднизолоном 40 мг в сутки с постепенным снижением дозы под контролем визуализирующих методов исследования. Отмечен эффект от терапии в виде уменьшения болевого синдрома, уменьшения размеров очагового образования по данным КТ. Наблюдение за пациентом продолжается, доза стероидов снижена до 5 мг в сутки. Сохраняются известные трудности в трактовке критериев полноты ремиссии заболевания [15, 16].

Известно, что при АИП I типа повышен риск развития злокачественных опухолей, в том числе рака поджелудочной железы, что может быть связано как с более старшим возрастом пациентов, так и с качественной диагностикой, выполнением повторных, более обширных диагностических исследований в динамике [17, 18].

Заключение

Сложность диагностики АИП I типа обусловлена как редкой встречаемостью этой нозологической формы, недостаточной ее изученностью, низкой информированностью об этом заболевании практикующих врачей, так и полиморфизмом признаков заболевания, выявляемых с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования. Базисная терапия с применением кортикостероидов эффективна в отношении уменьшения иммунного воспаления в поджелудочной железе, однако долгосрочные эффекты стероидов, критерии ремиссии этого варианта панкреатита изучены недостаточно. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение таких пациентов диктуют необходимость мультидисциплинарного подхода. В настоящее время клинические рекомендации по лечению АИП I типа не разработаны. Ведение пациентов осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи при хроническом панкреатите [19]. ●



Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012; 2: 56–61.
2. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., et al. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8 (6): 637–666.
3. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V., et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthr. Rheum*. 2012; 64 (10): 3061–30674.
4. Poddighe D. Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: epidemiological aspects and immunological considerations. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27 (25): 3825–3836.
5. Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Удалов Ю.Д. Клинико-морфологические особенности аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (4): 330–337.
6. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J. Gastroenterol*. 2006; 41: 626–631.
7. Исхакова Д.Г., Субхангулова Д.О., Сафина Д.Д. и др. Клинический случай IgG4- ассоциированного панкреатита. *Вестник современной клинической медицины*. 2023; 16 (1): 42–48.
8. Савина И.В., Дубцова Е.А., Кирюкова М.А. и др. Трудности диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита: клиническое наблюдение. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (35): 86–91.
9. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт, 2014.
10. Overbeek K.A., Poulsen J.L., Lanzillotta M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: clinical profile and response to treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2024; 22: 994–1004.e10.
11. Кокарев Ю.С. Аутоиммунный панкреатит и IgG4-ассоциированные холангиопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25 (2): 166–170.
12. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepatobilio-pancreatic system. *J. Gastroenterol*. 2013; 48 (3): 303–314.
13. Nakatani K., Nakamoto Y., Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clin. Radiol*. 2012; 67 (4): 297–305.
14. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol*. 2012; 25 (9): 1181–1192.
15. Tacelli M., Celsa C., Magro B., et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 17 (6): 1061–1072.
16. Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Быстровская Е.В. и др. Трудности диагностики и критерии ремиссии аутоиммунного панкреатита. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (2): 61–64.
17. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J., et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7: 1097–1103.
18. Hart P.A., Kamisawa T., Brugge W.R., et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013; 62: 1771–1776.
19. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 99–156.

Autoimmune Pancreatitis Type I: Problems of Diagnosis and Treatment

I.V. Kozlova, PhD, prof., E.D. Usoltseva

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Contact person: D. Usoltseva, usoltseva.katerina@mail.ru

Autoimmune pancreatitis type I (IgG4-associated) is a rare inflammatory disease of the pancreas of unknown etiology with the dominance of autoimmune mechanisms and the possibility of responding to corticosteroid therapy. Morphologically, type I autoimmune pancreatitis is characterized by inflammation, destruction of ducts and progressive fibrosis of the pancreatic parenchyma. The greatest difficulties in differential diagnosis arise in the focal form of disease, which mimics a pancreatic tumor. This article considers a clinical case of a patient with a morphologically confirmed diagnosis of type I autoimmune pancreatitis, reflecting some features of the course of the disease, the complexity of differential diagnosis, and approaches to therapy.

Keywords: autoimmune pancreatitis type I (IgG4-associated), pancreatic cancer, diagnosis, course

✓ НМО



XI Научно-практическая конференция

«ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

6 ноября 2024



г. Москва, Холидей Инн Сокольники
ул. Русаковская, д. 24 (Зал «Неглинка-Покровка»)

Здесь учатся врачи



eventumc.com





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

3-4 июня 2025

Научно-практическая
конференция
с международным участием

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

Сайт трансляции:
gastrods.ru

Реклама



Регистрация бесплатная
Подробная информация
на сайте конференции
www.gastrods.ru




23–24 сентября 2025

VIII 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





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!





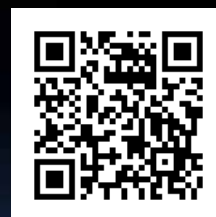
Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



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>

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» 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

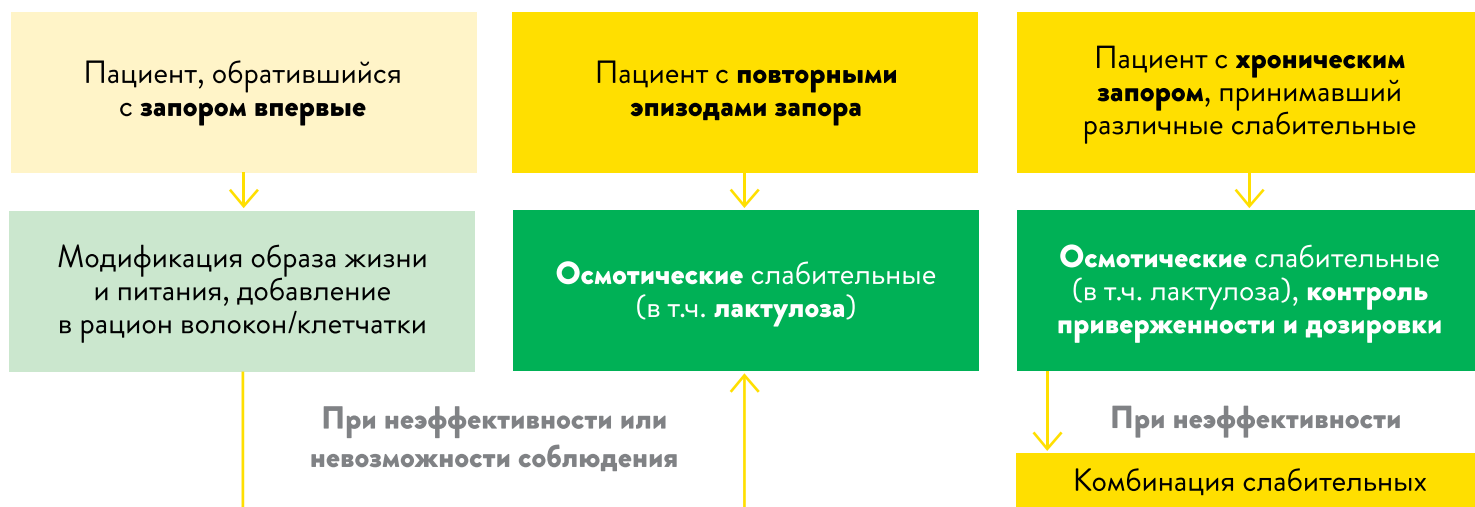


КАЖДЫЙ 2-й ПАЦИЕНТ С ЗАПОРом

имеет длительный анамнез, опыт самолечения и диетотерапии, однако к врачу **обращается впервые**¹



Алгоритм ведения пациентов с запором: место волокон и слабительных^{2,3}



- При курсовом приеме **оригинальная лактулоза** гармонизирует микрофлору^{6,7}
- Бифидо-и лактобактерии, оставаясь в кишечнике, поддерживают регулярный самостоятельный стул и в будущем, до 4-х месяцев^{5,6}

1. Rao, Satish S.C., Brenner, Darren M. Evidence-based treatment recommendations for OTC management of chronic constipation. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. Sep2022, Vol. 34 Issue 9, p1041-1044. 4p. 2. Адаптир. Клинические рекомендации «Запор» 2021 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР274 ([https:// cr.minzdrav.gov.ru/recommend/ 274_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/274_2)). 3. Ивашкин В. Т., Мнацаканян М. Г., Остапенко В. С., и соавт. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 7-20. 4. Pranami et al. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. Drugs Ther Perspect (2017) 33:228-233. 5. Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015; 95 (28): 2288-2890. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак®, сироп, 667 мг/мл, П N011717/02 и Дюфалак®, сироп, со сливовым вкусом, 667 мг/мл, ЛП-000542. 7. Bounhik Y., Neut C., Raskine L. et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 889-899.

Инструкция по медицинскому применению



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Реклама

RUS2320143 (v1.2)

ТРОЙНАЯ ОМЕГА-3 950 МГ ЭПК И ДГК

Максимальное содержание Омега-3 ПНЖК в каждой капсуле¹



Получена из мягких тканей
тщательно отобранных
холодноводных рыб



Метод молекулярной
дистилляции для очистки
от солей тяжелых металлов



Технология холодного
прессования
для сохранения полезных
свойств Омега-3



Может применяться
беременными
и кормящими женщинами
по рекомендации
и под наблюдением врача

¹ В ассортименте Solgar



ООО «СОЛГАР Витамин»

125167, г. Москва, ул. Викторенко, д. 9, стр. 1, тел.: +7 495 974 71 81



8 (800) 100 19 09



www.solgarvitamin.ru



SolgarRussia



SolgarRussia



Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ