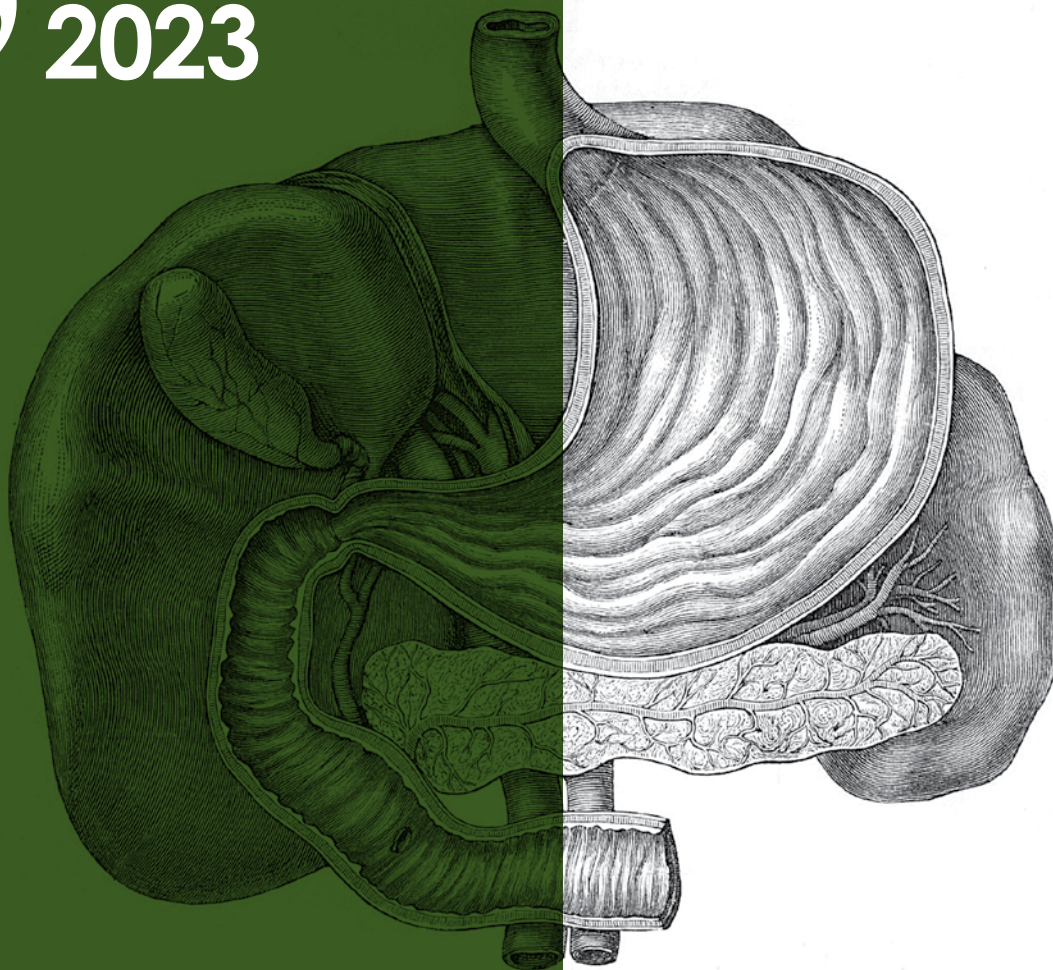


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **43** **ТОМ 19**
2023



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 4

Заслуженный врач РФ
Лариса Матисовна Крумс:
«Прежде всего врач
должен обладать
высоким уровнем
профессионализма
в своей области»

8

Оценка причин
жировой болезни
печени

28

Пищевой статус
при первичном
билиарном холангите

54



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Нольпаза®

таблетки
20 мг, 40 мг

пантопразол

МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК



лекарственных
взаимодействий¹

СРОК ГОДНОСТИ



лет²

БОЛЬШАЯ УПАКОВКА



таблеток²



ВЕРНЫЙ ШАГ К ЗДОРОВЬЮ ЖЕЛУДКА

Источники информации: 1. Исаков В. А. Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные. 2015. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нольпаза®.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы: ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91; E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

VII Междисциплинарная научная конференция Московского региона 14–15 февраля 2024
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



**МОСКОВСКАЯ
ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
ВЕСЕННИЙ СЕЗОН**

**14–15
МАЯ
2024**



Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 43. 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. 2023.
Volume 19. Issue 43. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. 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. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Лариса Матисовна КРУМС: «Прежде всего врач-гастроэнтеролог должен обладать высоким уровнем профессионализма» 8
- VI Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» 12
- Итоги III Научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее» 14
- Итоги Научно-практической конференции «Московский междисциплинарный консилиум по воспалительным заболеваниям кишечника» 16
- Итоги Научно-практической конференции «Московская школа гастроэнтеролога» 18

Клинические исследования

- И.В. МАЕВ, А.В. ЗАБОРОВСКИЙ, Л.А. ТАРАРИНА, Д.В. ЮНИНА, Д.Н. АНДРЕЕВ
Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в России: многоцентровое наблюдательное исследование 20
- М.В. КРУЧИНИНА, М.Ф. ОСИПЕНКО, М.В. ПАРУЛИКОВА, Э.В. КРУЧИНИНА
Жирные кислоты мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с жировой болезнью печени алкогольного, неалкогольного и смешанного генеза 28
- М.С. ЯКОВЕНКО, А.И. ДЕМИНА, А.Д. ГАЙДАРЬ, Н.Н. ДЕМИН, Р.А. ЗЕФИРОВ
Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с солевым энтеральным раствором) у пациентов с язвенным колитом 42

Лекции для врачей

- А.В. ТИМОЩЕНКО, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Т.Н. КУЗЬМИНА
Что мы знаем о пищевом статусе пациента с первичным билиарным холангитом? 54

Клиническая практика

- Д.С. БОРДИН, С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, М.А. ЛИВЗАН, С.И. МОЗГОВОЙ, О.В. ГАУС
Принципы диагностики хронического гастрита, ассоциированного с патологическим дуодено-гастральным рефлюксом: серия клинических наблюдений 64
- А.В. ШАБУНИН, В.В. БЕДИН, Ч.С. ПАВЛОВ, О.Н. ЛЕВИНА, П.А. ДРОЗДОВ, Ю.А. ОЛЕЙНИК, Г.М. ЧЕЧЕНИН, В.А. ЦУРКАН
Коррекция гепатоцеллюлярной недостаточности путем внутривенного введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга при циррозе печени: опыт ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ 76
- Л.Х. ИНДЕЙКИНА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Т.Н. КУЗЬМИНА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА, А.А. МАКАРОВА, А.И. ПАРФЕНОВ
Патогенетическая терапия хронической диареи у пациентов с резекцией тонкой кишки 82

Contents

People. Events. Dates

- L.M. KRUMS: "First of All, a Gastroenterologist Should Have High Level of Professionalism" 8
- VI Interdisciplinary Scientific Conference "Modern Trends of Gastroenterology Development: New Clinical Solutions and Recommendations" 12
- The Results of III Scientific-Practical Conference "Achievements and Prospects of Gastroenterology Development. Making the Future Closer" 14
- "Moscow Interdisciplinary Consilium on Bowel Inflammation Diseases" Scientific-Practical Conference Results 16
- The Results of the Scientific and Practical Conference "Moscow School of Gastroenterology" 18

Clinical Studies

- I.V. MAYEV, A.V. ZABOROVSKY, L.A. TARARINA, D.V. YUNINA, D.N. ANDREEV
Efficiency and Safety of Pantoprazol in Treatment of Patients with Acid Dependent Diseases in Russia: Multicenter Observe Research 20
- M.V. KRUCHININA, M.F. OSIPENKO, M.V. PARULIKOVA, E.V. KRUCHININA
Fatty Acids of Erythrocyte Membranes in the Differentiation of Patients with Fatty Liver Disease of Alcoholic, Non-Alcoholic and Mixed Genesis 28
- M.S. YAKOVENKO, A.I. DEMINA, A.D. GAIDAR, N.N. DEMIN, R.A. ZEPHIROV
Evaluation of the Effectiveness of Modifying Therapy (VERIS Complex (Pectin + Inulin) with Saline Enteral Solution) in Patients with Ulcerative Colitis 42

Clinical Lectures

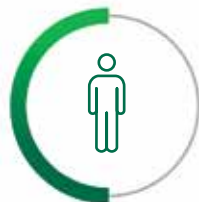
- A.V. TIMOSHCHENKO, E.V. VINNITSKAYA, T.N. KUZMINA
What do we Know about the Nutritional Status of a Patient with Primary Biliary Cholangitis? 54

Clinical Practice

- D.S. BORDIN, S.V. SHCHELOCHENKOV, M.A. LIVZAN, S.I. MOZGOVOY, O.V. GAUS
Principles for Diagnosing Chronic Gastritis Associated with Pathological Duodenogastric Reflux: a Series of Clinical Observations 64
- A.V. SHABUNIN, V.V. BEDIN, Ch.S. PAVLOV, O.N. LEVINA, P.A. DROZDOV, Yu.A. OLEYNIK, G.M. CHECHENIN, V.A. TSURKAN
Treatment of Hepatic Failure by Intraportal Administration of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in a Patient with Liver Cirrhosis: the First Experience of the Moscow City Clinical Botkin Hospital 76
- L.Kh. INDEYKINA, E.A. SABELNIKOVA, T.N. KUZMINA, S.Yu. SILVESTROVA, A.A. MAKAROVA, A.I. PARFENOV
Pathogenetic Therapy of Chronic Diarrhea in Patients with Small Bowel Resection 82

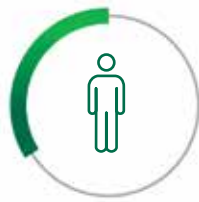
ДО 50% ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МОГУТ СТРАДАТЬ ОТ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЖ¹

При СД 1 типа



30–50%

При СД 2 типа



20–30%

Пациенты с сахарным диабетом и ферментной недостаточностью ПЖ нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии^{2,3}

Адекватная ФЗТ обеспечивает оптимальное усвоение пищи для полноценной жизнедеятельности пациентов^{2,3}



Полноценное усвоение жирорастворимых витаминов и микроэлементов^{2,3}



Устранение диспепсических симптомов, нормализация стула^{2,3}



Увеличение содержания витамина D в сыворотке крови для снижения повышенного риска переломов⁴

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской гастроэнтерологической ассоциации^{2,3}

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

25 000 ЕД

На перекус/низкожировую пищу

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

40 000–50 000 ЕД

На основной прием пищи

ПЖ — поджелудочная железа, СД — сахарный диабет, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

1. При сахарном диабете I типа вероятность возникновения ЭНПЖ составляет 30–50%, II типа — 20–30%. Capurso G. et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol. 2019 Mar 21; 12: 129–139. 2. Клинические рекомендации «Хронический панкреатит», 2020 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером 273. 3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭНПЖ. РЭГГК, 2018; 28(2): 72–100. 4. Ewald, N. et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. Diabetes Metab Res Rev 23, 386–391 (2007).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS1267493 (v1.1)

Реклама

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лабораториз»



Лариса Матисовна КРУМС: «Прежде всего врач-гастроэнтеролог должен обладать высоким уровнем профессионализма»

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (ЦНИИГ) Департамента здравоохранения Москвы – один из ведущих центров нашей страны по лечению широкого спектра гастроэнтерологических заболеваний. В этом году отмечается 50 лет со дня образования ЦНИИГ, который впоследствии стал основой для создания ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения Москвы – крупнейшего в России многопрофильного лечебного учреждения. Все эти годы ЦНИИГ является центром по оказанию высококвалифицированной специализированной помощи больным, развитию научных исследований и инновационных медицинских технологий. О прошлом и настоящем ЦНИИГ, перспективных направлениях его деятельности рассказывает заслуженный врач РФ, д.м.н., старший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения Москвы, член Московского общества по изучению целиакии Лариса Матисовна КРУМС.



– В этом году ЦНИИГ – крупнейшему научно-практическому медицинскому учреждению Москвы исполняется 50 лет. Лариса Матисовна, вы работаете в ЦНИИГ со дня его образования. Расскажите, пожалуйста, с чего все начиналось?

– Всесоюзный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии был создан еще в 1971 г. на базе клиники пропедевтики Первого Московского ордена Ленина медицинского института, позже Первого Московского медицинского института, а сегодня

известного как Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Именно тогда я, молодой кандидат медицинских наук, начала свою деятельность в отделении патологии тонкой кишки. В 1973 г. институт, переиме-



Актуальное интервью

нованный в ЦНИИГ, перешел в ведение Московского комитета (теперь Департамента) здравоохранения и расположился в корпусах бывшей Городской клинической больницы № 58 по адресу: шоссе Энтузиастов, д. 86, где находится и сегодня. Директором ЦНИИГ был назначен д.м.н., профессор, в дальнейшем академик АМН СССР А.С. Логинов. Первым руководителем отделения патологии тонкой кишки стала д.м.н. М.А. Виноградова.

Конечно, первый год после переезда был непростым. Прежде всего осуществлялась активная работа по модернизации и расширению стационара для гастроэнтерологических больных, организации научной деятельности. Научные лаборатории оснащались оборудованием, приглашались новые квалифицированные сотрудники. Однако научные исследования в области заболеваний кишечника не прекращались даже в период обустройства на новом месте. В отделении патологии тонкой кишки часть холла была отделена и в ней располагались сушильные шкафы, аппаратура для проведения анализов, даже вытяжной шкаф. Другую часть холла использовали для исследовательской работы иммунолога. С первого же года создания ЦНИИГ начали проводить научные сессии института. Уже к концу первого года работы на научной сессии, проходившей в клубе завода «Прожектор», территория которого располагалась поблизости, всеми научными сотрудниками нашего отделения были представлены результаты работы.

– Какими были основные приоритетные направления научной деятельности отделения в то время?

– До 1970-х гг. в Советском Союзе признавали единственное заболевание тонкой кишки – хронический энтерит, или хронический энтероколит, клинически проявляющийся диспептическими расстройствами и тяжелыми нарушениями метаболических процессов в организме. Терапия этого состояния была направлена на купирование симптомов заболевания без учета их этиологии. Основные направления исследований в тот период были связаны с изучением метаболических процессов, нарушений обменных процессов, патогенеза диареи. Между тем в зарубежной литературе тех лет уже появилось описание ряда заболеваний тонкой кишки, в частности целиакии взрослых, иммунной недостаточности. С 1974 г. в отделении патологии тонкой кишки ЦНИИГ также начали изучать проблемы всасывания в желудочно-кишечном тракте, вели поиск этиологических факторов и патогенетических подходов к терапии заболеваний тонкой кишки. Постепенно представления о патологии кишечника начали расширяться. Особый интерес у нас, исследователей, вызывали вопросы диагностики и лечения целиакии у взрослых.

– Вы являетесь членом Московского общества по изучению целиакии. Как начинались исследования этиологии и патогенеза данного заболевания в ЦНИИГ?

– Как известно, целиакия – заболевание, связанное с непереносимостью белка глютена, нарушающей функционирование слизистой оболочки тонкой кишки. Долгое время в нашей стране целиакия считалась заболеванием детского возраста. Только с внедрением в практику метода прижизненной биопсии слизистой

оболочки тонкой кишки, исследованием ее морфологической структуры появилась возможность диагностировать отдельные нозологические формы заболеваний тонкой кишки, изучить особенности их клинических проявлений и осуществить дифференцированный подход к терапии. Было установлено, что заболеваемость целиакией не ограничивается детской популяцией, существует целиакия взрослых.

Первым, кто побудил нас пересмотреть представления о болезнях тонкой кишки, был известный патологоанатом, руководитель лаборатории патоморфологии ЦНИИГ, профессор Л.И. Аруин. Он утверждал, что в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов с диагнозом хронического энтероколита нет воспаления, а существуют совершенно другие морфологические признаки, такие как атрофия слизистой оболочки тонкой кишки. Результаты его наблюдений не только способствовали повышению интереса к вопросам диагностики патологических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, но и привели к формированию новых диагностических подходов, основанных на этиологических факторах. В то время в отделении патологии тонкой кишки шла активная исследовательская и экспериментальная работа, в ходе которой тщательно изучались особенности клинических проявлений заболеваний кишечника, рентгенологической картины, морфологических изменений биоптатов слизистой тонкой кишки.

В начале исследований морфологической структуры тонкой кишки использовали зонд, на конце которого закреплялась капсула с устройством для



Актуальное интервью

получения биоптата слизистой оболочки тонкой кишки. Процедура была непростой. Утром научный сотрудник давал больному проглотить капсулу, затем с помощью рентгенографии определяли место ее нахождения в кишечнике. Через определенное время вновь проверяли расположение капсулы с помощью рентгенографии. Так продолжалось до тех пор, пока капсула не оказывалась в тощей кишке. Иногда эта процедура занимала несколько часов. Кроме того, в день можно было обследовать только одного пациента. Когда было доказано, что изменения морфологической структуры слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишок совершенно идентичны, процедура получения биоптатов значительно упростилась. С тех пор биоптаты для морфологического исследования стали получать из нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки при проведении обычной эзофагогастродуоденоскопии.

Диагноз хронического энтероколита стал уходить в прошлое. Новые диагностические возможности позволили подробно описать клиническую, морфологическую картину целиакии, ее разнообразные проявления.

Так, впервые в ЦНИИГ стали диагностировать целиакию взрослых, была разработана аглютеновая диета для ее лечения. С тех пор в программу каждой научной сессии института входят сообщения сотрудников отделения патологии тонкой кишки о различных клинических аспектах целиакии, в частности особенностях клинических проявлений, внекишечных симптомов, формах заболевания (остеопороз, репродуктивные нарушения у женщин, изменения печени и др.).

Существенно повысило эффективность диагностики целиакии внедрение скрининговых высокочувствительных серологических методов. В настоящее время в ЦНИИГ успешно занимаются активной диагностикой целиакии и ее лечением.

– Какие современные методы применяются для лечения целиакии? Каков прогноз у больных целиакией?

– Главным методом лечения целиакии является строгое пожизненное соблюдение аглютеновой диеты. От ее соблюдения напрямую зависит прогноз заболевания. Длительно не леченная целиакия приводит к прогрессированию болезни и увеличивает риск развития таких грозных осложнений, как злокачественные заболевания кишечника. У больных целиакией, не соблюдающих аглютеновую диету, возникает опасность ранней смерти. Мне вспоминается один случай. Молодая девушка получила лечение в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева по поводу предполагаемого заболевания печени. Однако лечение в течение двух месяцев не привело к улучшению ее состояния. Сохранявшаяся на фоне терапии анемия послужила основанием для предположения о возможной целиакии. По результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки диагноз целиакии был подтвержден, и пациентка была переведена в ЦНИИГ. Ей назначили аглютеновую диету, от которой она отказалась. Беседы лечащих врачей с больной и ее родственниками не увенчались успехом. Пациентка по собственному желанию была выписана из стационара и при-

ступила к работе. Через три месяца она умерла на рабочем месте. При аутопсии диагноз целиакии подтвердился. Отказ от соблюдения аглютеновой диеты привел к смерти больной.

Таким образом, строгое соблюдение аглютеновой диеты приводит не только к клинической, но и морфологической ремиссии целиакии в виде структурного восстановления слизистой оболочки тонкой кишки. Больные целиакией, тщательно соблюдающие безглютеновую диету, ведут полноценную жизнь, в большинстве случаев работают по специальности, иногда занимая ответственные должности.

– Какие, на ваш взгляд, меры следует предпринимать в целях улучшения ранней диагностики целиакии?

– Несмотря на существующие рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых и детей, разработанные российскими гастроэнтерологами, среди врачей общей практики сохраняется недостаточный уровень информированности о заболевании. Как следствие – низкая выявляемость целиакии, особенно на этапе первичного звена. В связи с этим необходимо совершенствовать уровень профессиональной подготовки врачей, организовывать образовательные программы, посвященные проблеме целиакии, для врачей различных специальностей. Работа в этом направлении ведется. Сотрудники ЦНИИГ регулярно выступают с докладами по вопросам диагностики и лечения целиакии не только на научных сессиях института, но и на всех ключевых научно-практических гастроэнтерологических площадках нашей страны.



Актуальное интервью

Кроме того, для повышения квалификации врачи любого профиля должны изучать литературу, посвященную различным нозологиям, встречающимся в клинической практике. Так, недавно была переиздана монография «Целиакия», подготовленная заслуженным врачом РФ, д.м.н., руководителем отдела патологии кишечника Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, профессором А.И. Парфеновым, в которой обобщен многолетний клинический материал исследований целиакии, подробно рассмотрены этиология, теории патогенеза, методы диагностики и лечения заболевания.

Думаю, повышение уровня знаний о клинических проявлениях и методах скрининга целиакии среди широкого круга врачей разных специальностей будет способствовать ее раннему выявлению.

– Лариса Михайловна, у вас за плечами огромный научно-практический опыт лечения заболеваний тонкой кишки. Какими основными принципами должен руководствоваться современный врач при ведении пациентов с целиакией?

– Прежде всего врач должен обладать высоким уровнем профессионализма в своей области, четко знать основные методы и критерии диагностики и лечения целиакии. Подход к диагностике целиакии должен быть комплексным и основываться на объективной оценке данных анамнеза, клинического обследования, результатов серологических тестов и морфологического исследования слизистой тонкой кишки. Кроме того, лечащий врач должен знать, что основой эффективности лечения целиакии является конт-

роль за выполнением большим всех рекомендаций по рациону питания, соблюдением строгой аглютеновой диеты, а также своевременное выявление рецидивов и осложнений целиакии.

– Какие новые направления для научных исследований разрабатываются в отделе патологии тонкой кишки сегодня?

– В последние годы начали изучать ферменты мембранного пищеварения – карбогидразы. Установлено, что степень снижения уровня карбогидраз у больных целиакией коррелирует со степенью атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, что позволяет по динамике содержания мембранных ферментов судить о восстановлении структуры слизистой. Снижение уровня карбогидраз обнаружено также у больных синдромом раздраженного кишечника. Выделена новая нозологическая форма – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения.

В последние годы впервые описана еще одна нозологическая форма – хологенная диарея после холецистэктомии. Как известно, у больных после холецистэктомии часто развивается диарейный синдром – жидкий водянистый стул ярко-желтого или зеленоватого цвета с императивным позывом. Это объясняли дисбактериозом, развившимся после операции. Результаты проведенных исследований показали, что у больных с диареей после холецистэктомии в стуле содержится большое количество желчных кислот при одновременном снижении факторов, обеспечивающих реабсорбцию желчных кислот в подвздошной кишке. Неабсорбированные желчные кислоты нарушают всасывание и усиливают секрецию

воды и электролитов в толстой кишке, вызывая хологенную диарею. В настоящее время разработан алгоритм диагностики и терапии данного заболевания. Кроме того, продолжают исследования целиакии и связи ее с другими аутоиммунными заболеваниями.

– Какие задачи стоят перед ЦНИИГ на современном этапе?

– Сегодня ЦНИИГ в рамках ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы стал многопрофильным научно-исследовательским лечебным учреждением. При этом сохраняется традиционно высокий научный уровень института гастроэнтерологии. Кроме того, расширяется тематика научных интересов, появляются новые научные направления со своими методами и объектами исследований. На базе ЦНИИГ проходят научно-образовательные мероприятия, в ходе которых врачи из всех регионов России и зарубежные коллеги обмениваются опытом диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний. В частности, в конференц-залах нового девятиэтажного корпуса Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова в марте этого года состоялась 49-я сессия ЦНИИГ, посвященная проблемам гастроэнтерологии, хирургии и онкологии.

Безусловно, основными задачами, стоящими перед ЦНИИГ, остаются совершенствование и разработка эффективных методов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения, оказание высококачественной медицинской помощи населению. ☉



VI Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации»

20 сентября 2023 г. в Москве в гибридном формате прошла VI Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации». В очном мероприятии приняли участие более 200 гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов, педиатров и врачей общей практики. Еще около 1500 специалистов подключились к онлайн-трансляции.



Научными организаторами конференции выступили Департамент здравоохранения г. Москвы, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента.

Открыл конференцию академик РАН, профессор, д.м.н. Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ. В своем приветственном слове он подчеркнул важность проведения конференции, а также пожелал ее участникам успешной работы: «Без постоянного повышения квалификации невозможно оказывать качественную помощь нашим пациентам. Опытные докладчики – лидеры своих направлений поделятся опытом и расскажут врачам обо всем, что им необходимо исполь-

зовать в реальной клинической практике. Желаю всем участникам приобретения новых знаний и компетенций!»

На конференции выступили 16 спикеров из крупнейших российских научных центров и научно-исследовательских институтов: Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Смоленского государственного медицинского университета, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Национального исследовательского центра высокотехнологичной медицинской помощи им. А.А. Вишневецкого, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Первого Московского государственного медицинского

университета им. И.М. Сеченова, Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре информатики и управления РАН.

Затем с приветственной речью выступил профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН: «Казалось, что совсем недавно прошла первая конференция, а сегодня мы проводим ее уже в шестой раз. Мы рады, что столько врачей хотят узнать все самое новое, пополнить багаж знаний, улучшить свою клиническую практику. Я надеюсь, что наша сегодняшняя программа полностью ответит вашим ожиданиям».

В рамках мероприятия прозвучали более 20 докладов, посвященных различным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Научная программа конференции носила междисциплинарный и практикоориентированный характер. Лекторы обсудили особенности выбора лекарственной



Здравоохранение сегодня



терапии у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, рациональную терапию гастрита и дуоденита, терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника, краткосрочную и долгосрочную стратегию ведения пациента с необследованной диспепсией, патогенетическую и симптоматическую фармакотерапию органической и функциональной патологии ЖКТ, заболевания гепатобилиарной системы и многое другое.

С приветственным словом к участникам также обратился главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ: «В настоящее время ежегодно обновляется около 10% медицинской информации, появляются новые препараты, методы диагностики и лечения различных заболеваний. Поэтому врачам необходимо постоянно пополнять

свои знания и повышать компетенции. Докладчики представили новейшую информацию, и мы надеемся, что она будет использована в клинической практике на благо нашим пациентам».

Затем Олег Владимирович передал слово д.м.н., профессору, заслуженному врачу РФ Ирине Дмитриевне ЛОРАНСКОЙ: «Очень рада видеть среди участников как опытных врачей, так и молодых специалистов. Наша конференция позволит вам обменяться знаниями и опытом, повысить свой профессиональный уровень. Нас ждут интересные доклады, дискуссии, секции вопросов и ответов. В добрый путь!»

Благодаря широкой научной программе и участию в мероприятии авторитетных спикеров VI Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» вновь выступила

в качестве уникальной площадки по обмену опытом среди специалистов гастроэнтерологического профиля. Практикующие врачи узнали последнюю информацию о методах лечения и диагностики заболеваний ЖКТ и получили ответы на свои вопросы от ведущих экспертов области.

В рамках мероприятия также проходила выставка фармацевтических компаний, медицинских изделий и оборудования. Для онлайн-участников на сайте конференции была организована 3D-выставка, где врачи могли посмотреть видео, скачать брошюру или другие информационные материалы, представленные на виртуальных стендах компаний.

В заключение конференции профессор И.Д. Лоранская поблагодарила всех слушателей за участие в мероприятии, а технического организатора – за высокий уровень сопровождения конференции. ●



Итоги III Научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее»

4 октября 2023 г. в Москве в гибридном формате прошла III Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее». В мероприятии приняли участие около 1500 гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов и врачей общей практики. Более 140 человек участвовали очно и еще около 1000 специалистов из разных регионов России и стран СНГ подключились к онлайн-трансляции.



Научным организатором выступила Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

Открыл конференцию ее научный руководитель, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН. Олег Николаевич отметил, что в настоящее время медицинская информация обновляется быстро, поэтому большую важность приобретают мероприятия, на которых врачам рассказывают о новых средствах диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта: «Конференция показывает нам достижения сегодняшнего дня, перспективы развития гастроэнтерологии как науки и, исходя из этих перспектив, подсказывает нам возможности приближения медицины будущего. Мы все ждем, что совсем скоро будем владеть самыми эффективными диагностическими программами и лекарственными препаратами».

На конференции выступили 16 спикеров, признанных отечественных лидеров мнений, специалистов Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

В рамках мероприятия прозвучали 17 докладов по различным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Лекторы обсудили новые возможности коррекции дефицита железа, функциональную патологию желчевыводящих путей и ее медикаментозную коррекцию, вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника, результаты использования лечебного питания в эрадикации пилорического хеликобактера у больных хроническим

гастритом, эффекты активных метаболитов кишечной микрофлоры и их клиническое значение, саркопению у пациентов с НАЖБП, хронические запоры и многое другое.

Уже третий год благодаря проведению научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее» у врачей есть возможность получить доступ к актуальной информации, которая помогает им совершенствоваться в диагностике и лечении пациентов.

Также в рамках мероприятия проходила выставка фармацевтических компаний, медицинских изделий и оборудования. Для онлайн-участников на сайте конференции была организована 3D-выставка, где врачи могли посмотреть видео, скачать брошюры или другие информационные материалы, представленные на виртуальных стендах компаний.

В заключительном слове профессор О.Н. Минушкин поблагодарил всех участников и выразил надежду на встречу в следующем году. ©



ЦНИИГ
Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии



Департамент
здравоохранения
города Москвы



МКНЦ
Московский
клинический
научный центр



Москва,
Новогиреевская, 1к1

ГАСТРОСЕССИЯ 2024

50-я ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ
КОНСЕНСУС – ОСНОВА
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
29 ФЕВРАЛЯ – 1 МАРТА 2024



gastrosession.ru

www.mknc.ru

www.gastrosession.ru



Итоги Научно-практической конференции «Московский междисциплинарный консилиум по воспалительным заболеваниям кишечника»

26 октября 2023 г. в Москве прошла Научно-практическая конференция «Московский междисциплинарный консилиум по воспалительным заболеваниям кишечника», на которой гастроэнтерологи, колопроктологи, диетологи, нутрициологи и эндоскописты совместно обсудили пути решения проблемы.



Научными организаторами конференции выступили Департамент здравоохранения города Москвы (ДЗМ), Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ.

В мероприятии приняли участие почти 1500 гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов и врачей общей практики. Более 200 человек участвовали очно и еще около 1300 специалистов из разных регионов России и стран СНГ подключились к онлайн-трансляции.

Конференцию открыл главный гастроэнтеролог ДЗМ, д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ: «Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) перестала быть задачей только врача-гастроэнтеролога, для ее решения тре-

буется привлечение специалистов самого различного профиля. Наша сегодняшняя задача – поделиться знаниями, которые обновляются в геометрической прогрессии, и эта конференция в первую очередь является научно-практической, чтобы все полученные знания присутствующие здесь врачи могли применить в своей реальной клинической практике».

Затем с приветственной речью выступил директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета, д.м.н., профессор Петр Владимирович ЦАРЬКОВ: «Сегодня лечение ВЗК сопровождается консультациями, а нередко и участием хирургов-колопроктологов. Несмотря на то что мы работаем в узкой области, знания обновляются с огромной скоростью. Полагаю, что обмен мнениями и опытом поможет в лечении этих сложных заболеваний».

Также к участникам конференции обратился главный научный со-

трудник отдела эндоскопической диагностики и хирургии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) колопроктологии им. А.Н. Рыжих, д.м.н., профессор Виктор Владимирович ВЕСЕЛОВ: «Сегодня в президиуме междисциплинарная команда: гастроэнтерологи, хирурги, эндоскописты, и для лечения обсуждаемых здесь заболеваний требуется совместный, комплексный и всесторонний подход».

Официальная часть конференции завершилась приветствием главного внештатного детского специалиста-гастроэнтеролога ДЗМ, д.м.н., профессора Тамары Андреевны СКВОРЦОВОЙ: «Мы будем говорить в том числе и о детских воспалительных заболеваниях кишечника, а также обсудим взаимодействие детского и взрослого специалиста, поскольку очень важно правильно выстроить схему терапии и маршрутный путь пациента из детского во взрослое отделение».



Здравоохранение сегодня



В рамках научной программы консилиума прозвучали 20 докладов. Ведущие эксперты рассмотрели этиологию, патогенез, организационные вопросы, а также вопросы маршрутизации и лекарственного обеспечения пациентов с ВЗК. Лекторы осветили персонализированный подход в лечении болезни Крона, реализацию права пациентов с ВЗК на получение бесплатных лекарств, современные принципы лечения язвенного колита, плановые лапароскопические резекции кишечника у детей с болезнью Крона, психологические аспекты взаимодействия гастроэнтеролога и пациента с ВЗК и другие актуальные вопросы.

Спикерами конференции выступили ведущие отечественные ученые, специалисты таких научных центров, как Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Морозовская детская городская клиническая больница и др.

В рамках мероприятия проведена выставка, на которой были представлены фармацевтические препараты, медицинские изделия и оборудование. Для онлайн-участников на сайте конференции проходила виртуальная 3D-выставка, где врачи имели возможность просмотреть видеоматериалы и получить другую информацию,

представленную на виртуальных стендах компаний.

Научно-практическая конференция «Московский междисциплинарный консилиум по воспалительным заболеваниям кишечника» выступила важнейшей площадкой, которая способствовала совместному обсуждению вопросов одной из наиболее серьезных и сложных проблем в гастроэнтерологии – ВЗК, что впоследствии позволит разработать эффективные стратегии диагностики, лечения и профилактики и улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

В завершение конференции к участникам обратилась д.м.н., профессор Елена Анатольевна САБЕЛЬНИКОВА: «Сегодня освещались как вопросы воспалительных заболеваний кишечника у детей, так и эндоскопические и хирургические аспекты проблемы у взрослых. Я надеюсь, что все, что сегодня прозвучало, было полезно для практикующих врачей». ☉



Итоги Научно-практической конференции «Московская школа гастроэнтеролога»

15–16 ноября 2023 г. в Москве в гибридном формате прошел осенний сезон Научно-практической конференции «Московская школа гастроэнтеролога». Мероприятие состоялось под эгидой Департамента здравоохранения города Москвы, Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации.



В первый день мероприятия посетили более 220 гастроэнтерологов, колопроктологов, диетологов, эндоскопистов, терапевтов и педиатров. Еще около 2000 человек в течение двух дней подключились к онлайн-трансляции.

Открыл конференцию академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Вениаминович МАЕВ. Он отметил, что организаторы всегда стараются предоставить информацию максимально доступно, не упрощая при этом освещаемых вопросов: «Мы знакомим аудиторию с наиболее актуальной и проверенной информацией, касающейся патогенеза, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Гастроэнтерология рассматривает множество различных органов, каждый из которых характеризуется своими особенностями, поэтому программа школы такая насыщенная и разнообразная».

В своем приветственном выступлении д.м.н., профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН подчеркнул, что проведение школы стало особенно важным в связи с выходом новых клинических рекомендаций. Научная программа конференции традиционно содержит наиболее актуальную информацию по спорным и дискуссионным вопросам.

В следующем приветственном слове д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ отметил, что в рамках мероприятия участники и спикеры совместно обсуждают вопросы, с которыми врач в своей практике сталкивается достаточно редко. Школа обогащает новыми знаниями и помогает врачам в непрерывном обучении.

Также на открытии конференции к участникам обратилась академик РАН, д.м.н., профессор Мария Анатольевна ЛИВЗАН: «На московских школах гастроэнтеролога мы переосмысливаем

новую информацию и обсуждаем случаи из клинической практики. Общение коллег между собой приводит к тому, что появляются новые идеи. Это очень мощный стимул, позволяющий иначе взглянуть на привычные подходы к терапии, привычные заболевания. Совместные дискуссии позволяют улучшить диагностику и эффективность терапии наших пациентов».

В рамках научной программы мероприятия прозвучали 39 докладов. Спикеры осветили вопросы диагностики и лечения *H. pylori* в консенсусе Маастрихт VI и рекомендациях РГА, ведения больных с эрозивной формой ГЭРБ, гипергаммониемии на доцирротической стадии НАЖБП и способы ее коррекции. Эксперты рассмотрели модуляцию микробиоты кишечника, потенциальные факторы риска и ассоциации запоров, редкие формы хронического панкреатита, лекарствен-



Здравоохранение сегодня

ные поражения печени и другие актуальные проблемы современной гастроэнтерологии. Кроме того, в рамках конференции состоялись симпозиум «Сахарный диабет – заболевание как эндо-, так и экзокринной части поджелудочной железы» и дискуссия «Современные аспекты диагностики и лечения холангитов. Взгляд гастроэнтеролога и гепатолога».

С докладами выступили 24 спикера, представляющих Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,

Российскую медицинскую академию непрерывного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет, Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Российский университет дружбы народов, ЦГМА Управления делами Президента РФ и другие научные центры нашей страны.

В рамках конференции проходила выставка, на которой были представлены различные фармацевтические препараты, медицинские изделия и оборудование. Для участников, которые присоединились к событию онлайн, на сайте конференции была доступна виртуальная 3D-выставка. Врачи могли просмотреть видеоматериалы, загрузить брошюры, получить дополнительную информацию и задать вопросы представителю компании в онлайн-чате.

Также на мероприятии была представлена новая книга «Инстру-

ментальная и морфологическая диагностика заболеваний пищевода и желудка. Атлас-руководство», созданная коллективом авторов Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Московская школа гастроэнтеролога занимает особое место в календаре профессиональных мероприятий, так как предоставляет уникальную возможность узнать о последних достижениях в области диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также является площадкой по обмену опытом с коллегами и признанными экспертами области. Все это помогает врачам улучшить свои знания и навыки, что положительно сказывается на качестве оказываемой ими медицинской помощи.

Следующая конференция состоится 14–15 мая 2024 г. Подробная информация – на официальном сайте mgastroschool.ru. ☉





Российский
университет
медицины,
Москва

Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в России: многоцентровое наблюдательное исследование

И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН, А.В. Заборовский, д.м.н., проф., Л.А. Тарарина, Д.В. Юнина, Д.Н. Андреев, к.м.н.

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

Для цитирования: Маев И.В., Заборовский А.В., Тарарина Л.А. и др. Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в России: многоцентровое наблюдательное исследование. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 20–27.

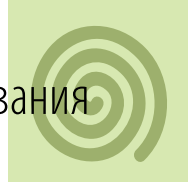
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-20-27

Цель – оценка клинического эффекта и приверженности к терапии пантопразолом (Нольпаза®) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в реальной клинической практике. Пантопразол занимает особое место среди различных представителей ингибиторов протонной помпы (ИПП) благодаря особенностям его фармакокинетики и фармакодинамики. Так, площадь под кривой (AUC), коррелирующая с выраженностью кислотосупрессивного эффекта, у пантопразола существенно выше, чем у других ИПП. Помимо этого, пантопразол оказывает более длительный антисекреторный эффект, поскольку он единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с глубоколежащим цистеином 822. Из всех ИПП пантопразол в наименьшей степени блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов, что обеспечивает минимальное лекарственное взаимодействие.

Материал и методы. Сбор данных для последующего анализа проводили с использованием специально разработанных электронных индивидуальных регистрационных карт двух групп пациентов: первая – пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), получающие терапию препаратом Нольпаза®; вторая – пациенты с язвенной болезнью (ЯБ)/эрозивным гастритом и пациенты с показанием к проведению эрадикации *Helicobacter pylori*, получающие терапию препаратом Нольпаза® в составе схемы эрадикационной терапии.

Заключение. По результатам проведенного исследования удалось оценить клинический эффект и переносимость терапии препаратом Нольпаза® с использованием данных более 14 тыс. пациентов с ГЭРБ, гастритом, дуоденитом, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, лекарственной гастропатией, из которых 98% до начала лечения имели жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, в то время как к окончанию терапии жалобы сохранялись в полном объеме менее чем у 1% пациентов. Результаты эзофагогастродуоденоскопии на момент окончания терапии препаратом Нольпаза® подтвердили положительную динамику в 99,8% случаев, причем у подавляющего большинства была достигнута полная эндоскопическая ремиссия. Положительная динамика также наблюдалась у большей части пациентов, у которых проводилось исследование на инфекцию *H. pylori*. Эффективность эрадикационной терапии с использованием препарата Нольпаза® составила 88,2%. В ходе исследования дана высокая оценка приверженности пациентов на протяжении всего периода наблюдения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, лекарственная гастропатия, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, межлекарственные взаимодействия



Введение

На сегодняшний день в структуре заболеваний терапевтического профиля одно из передовых мест занимает группа кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) [1]. Широкое распространение КЗЗ в популяции в сочетании с характерным разнообразием клинических проявлений, длительностью течения и затяжными обострениями обуславливают частую обращаемость больных за медицинской помощью, а также значительно снижают качество жизни пациентов [2–4].

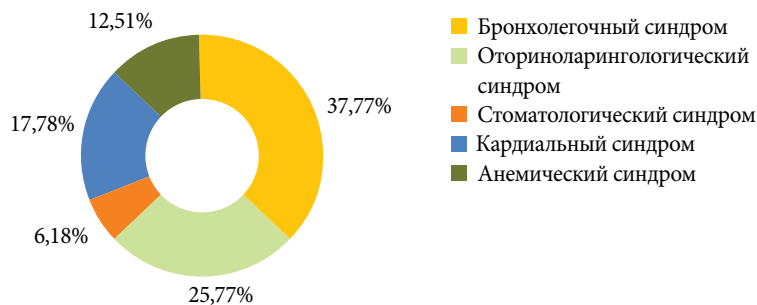
Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются золотым стандартом лечения КЗЗ, что отражено в релевантных клинических рекомендациях [5–8].

С апреля по июнь 2021 г. в рамках многоцентровой программы EXPERT были оценены эпидемиологические параметры 9150 пациентов из 94 городов РФ в возрасте от 18 лет и старше, имеющих показания к назначению ИПП в реальной клинической практике. Мужчины и женщины в возрасте старше 25 лет составили 85,41%, большинство из которых возраста 25–45 лет (33,98%). Более чем в 60% случаев назначение ИПП приходилось на несколько основных нозологий (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гастриты различных форм и дуоденит (рис. 1)).

Самым частым диагнозом, при котором назначали ИПП, является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (29,39%), из которых 40,91% случаев ГЭРБ без эзофагита и 59,09% случаев ГЭРБ с эзофагитом.

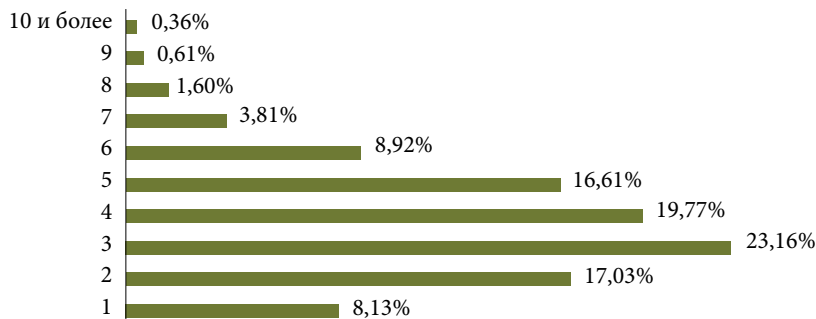
У 1991 (21,75%) пациента, имеющего показания к приему ИПП, наблюдались внепищеводные симптомы, такие как бронхологический синдром (37,77%), оториноларингологический синдром (25,77%), кардиальный синдром (17,78%), анемический синдром (12,51%) и стоматологический синдром (6,18%) (рис. 2).

Важно, что половина пациентов, принимавших ИПП, имели сопутствующие заболевания, среди этих пациентов почти 75% ежедневно принимали три и более препарата одновременно (рис. 3).



p < 0,05.

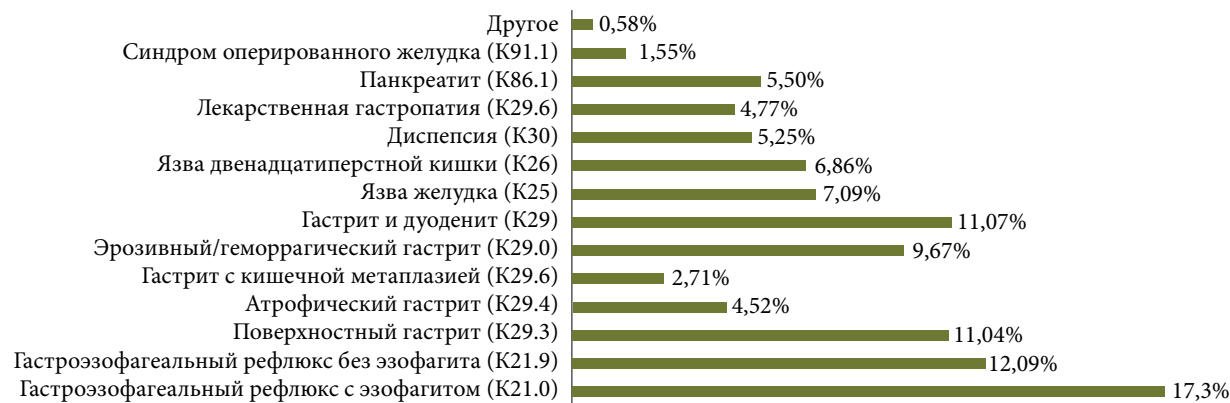
Рис. 2. Структура внепищеводных симптомов



p < 0,05.

Рис. 3. Ежедневный объем лекарственной нагрузки с учетом сопутствующей терапии

Стоит отметить, что самым часто назначаемым ИПП являлся пантопразол. Пантопразол занимает особое место среди различных представителей ИПП благодаря особенностям его фармакокинетики и фармакодинамики. Так, площадь под кривой (AUC), коррелирующая с выраженностью кислотосупрессивного эффекта, у пантопразола существенно выше, чем у других ИПП [3, 9]. Помимо этого, пантопразол оказывает более длительный антисекреторный эффект, поскольку он единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с глубоколежащим цистеином 822 [9, 10]. Из всех ИПП пантопразол в наименьшей степени



p < 0,05.

Рис. 1. Структура основных диагнозов пациентов, имеющих показания к приему ИПП



блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов, что делает лекарственное взаимодействие с ними минимальным [11].

С учетом высокой частоты применения пантопразола для терапии КЗЗ в реальной клинической практике терапевтов и гастроэнтерологов, в период с октября 2021 г. по март 2022 г. проведено многоцентровое наблюдательное исследование EXPERT II, в котором было получено более 14 000 обезличенных анкет с медицинскими данными пациентов с КЗЗ.

Цель исследования – оценка клинического эффекта и приверженности к терапии пантопразолом (Нольпаза®) у пациентов с КЗЗ в реальной клинической практике.

Критерии включения:

- возраст пациентов – от 18 до 79 лет включительно;
- пациенты с диагнозами ГЭРБ, в том числе эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), эрозивный гастрит (в фазе обострения), в том числе связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); пациенты с показанием к проведению эрадикации *Helicobacter pylori* (в комбинации с антибактериальными средствами);
- пациенты, которые принимают/принимали препарат Нольпаза® в таблетках в дозировках и по показаниям, указанным в инструкции по применению;
- пациенты, которые письменно выразили согласие на участие в наблюдательном исследовании, подписав форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании и на передачу и обработку деперсонифицированных медицинских данных.

Таблица 1. Структура жалоб на момент до начала терапии (у одного пациента может наблюдаться несколько жалоб)

Жалобы до начала терапии	Количество	
	абс.	%
Жалоб нет	105	0,42
Снижение аппетита	1807	7,28
Изжога	6679	26,91
Отрыжка	4514	18,19
Срыгивание	1239	4,99
Дисфагия (затрудненное и/или болезненное глотание)	1711	6,89
Боль в эпигастальной/подложечной области	3393	13,67
Тошнота	2160	8,70
Кислый или горький привкус во рту	2853	11,50
Другое	357	1,44
Всего жалоб в 7966 анкетах	24 818	100,00

p < 0,05.

Материал и методы

Сбор данных для последующего анализа проводили с использованием специально разработанных электронных анкет – ЭИРК для двух групп.

Анализовались две отдельные группы пациентов:

- 1) пациенты с ГЭРБ, получающие терапию препаратом Нольпаза®;
- 2) пациенты с ЯБ/эрозивным гастритом и пациенты с показанием к проведению эрадикации *H. pylori*, получающие терапию препаратом Нольпаза® в составе схемы эрадикационной терапии.

В электронной анкете собирали данные пациентов обеих групп:

- ретроспективные данные (на момент до начала терапии препаратом Нольпаза®): демографические и антропометрические данные (возраст, пол, рост, вес); основной диагноз; жалобы на момент до начала терапии; аспекты повседневной жизни, на которые заболевание оказывает негативное влияние; данные эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на момент до начала терапии (при их наличии); режим дозирования препаратом Нольпаза®;
- данные на момент через четыре недели от начала терапии или ранее, в случае окончания терапии препаратом Нольпаза®: длительность терапии препаратом Нольпаза®; жалобы в динамике; динамика негативного влияния заболевания на повседневную жизнь; результаты ЭГДС в динамике (при их наличии); оценка удовлетворенности терапией врача и пациента и приверженности пациента.

В группе пациентов с ЯБ/эрозивным гастритом и пациентов с показанием к проведению эрадикации *H. pylori*, получающих терапию препаратом Нольпаза® в составе схемы эрадикационной терапии, дополнительно анализировали данные обследования на *H. pylori* на момент до начала терапии и в динамике через четыре недели от начала терапии или ранее, в случае окончания терапии препаратом Нольпаза®. На момент начала исследования пациенты принимали пантопразол (Нольпаза®) и добровольно подписали информированное согласие на участие в наблюдательной программе.

Лечение назначалось в соответствии с клиническими рекомендациями, инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и рутинной практикой, принятой в лечебном учреждении.

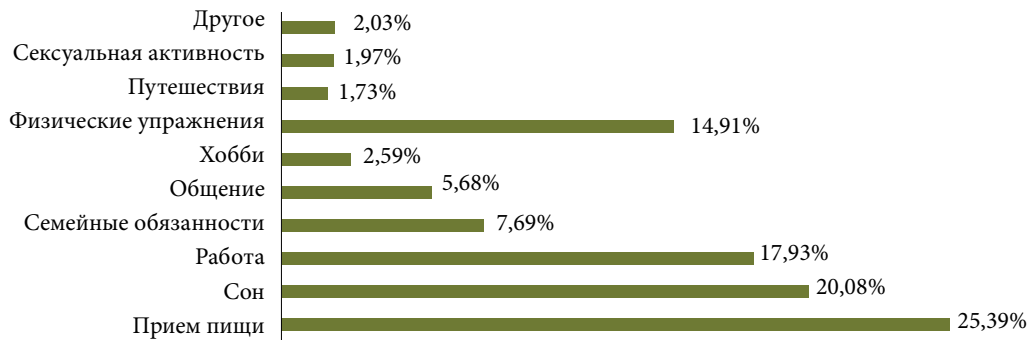
Во время терапии врач оценивал любые жалобы и объективные нежелательные реакции (НР), в том числе серьезные и непредвиденные, возможно связанные с препаратом Нольпаза®, если такие имели место на фоне получаемого лечения.

При необходимости врач назначал комплексно всю необходимую дополнительную терапию и рутинные процедуры.

Результаты

Группа 1. Пациенты с ГЭРБ, получающие терапию препаратом Нольпаза®

По результатам проведенного исследования было проанализировано 7966 анкет пациентов с ди-



$p < 0,05$.

Рис. 4. Доли аспектов повседневной жизни, на которые заболевание оказывает негативное влияние

агнозом ГЭРБ с эзофагитом (52,5%) или без него (47,49%).

В исследовании участвовали женщины и мужчины, количество которых было примерно одинаковым (50,49 и 49,51% соответственно). Средний возраст составил 45 лет, почти половина (48,37% пациентов с ГЭРБ) всех пациентов находилась в возрастной группе 18–44 лет. Минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 79 лет.

До начала терапии препаратом Нольпаза® почти все пациенты предъявляли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (табл. 1).

Наиболее частыми жалобами были изжога и отрыжка, а также боль в эпигастальной/подложечной области и кислый или горький привкус во рту, что является патогномичным для ГЭРБ.

По результатам проведенного исследования, отмечалось значительное сокращение числа жалоб у пациентов со стороны ЖКТ на фоне терапии препаратом Нольпаза®. Полное отсутствие жалоб отметили 65,79% пациентов, 33,45% – улучшение с частичным сохранением жалоб, полностью сохранились жалобы лишь у 60 (0,76%) пациентов.

До начала терапии 96% пациентов отмечали снижение качества жизни в связи с заболеванием и выделяли ряд аспектов повседневной жизни, на которые заболевание оказывает негативное влияние (рис. 4).

Пациенты чаще всего отмечали негативное влияние заболевания на прием пищи (25,39%), сон (20,08%), физические упражнения (14,91%), что, несомненно, указывает на социальную значимость заболевания. Обращает внимание относительно частое указание негативного влияния заболевания на работу (17,93%), что может привести к экономическим потерям.

После проведенного лечения препаратом Нольпаза® 99,26% пациентов отметили положительное влияние на качество жизни, из них 40,8% заявили об отсутствии, а 55,8% – о значительном снижении негативного влияния заболевания на повседневную жизнь. Полученные данные

Таблица 2. Результаты контрольной ЭГДС

Данные повторной ЭГДС на момент окончания терапии препаратом Нольпаза®	Количество	
	абс.	%
Полная эндоскопическая ремиссия на контрольной ЭГДС (отсутствуют участки поврежденной слизистой)	3255	69,03
Частичная эндоскопическая ремиссия на контрольной ЭГДС (уменьшение размеров и/или количества участков поврежденной слизистой)	1451	30,77
Отсутствие динамики на контрольной ЭГДС (картина ЭГДС как и до начала терапии)	8	0,17
Отрицательная динамика на контрольной ЭГДС (увеличение размеров и/или количества участков поврежденной слизистой)	1	0,02

$p < 0,05$.

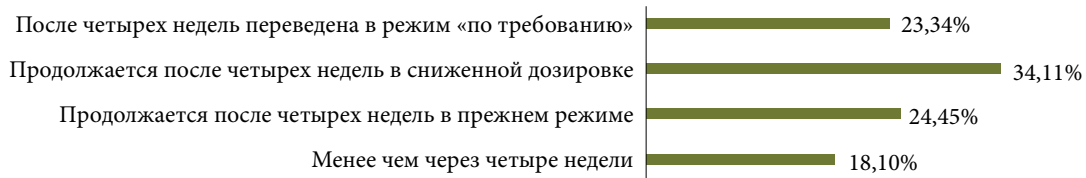
коррелируют со значительным снижением жалоб со стороны ЖКТ у пациентов после проведенного лечения.

В ходе наблюдения была возможность объективно оценить эффективность терапии по результатам лечения на основании сравнения данных первичной и контрольной ЭГДС более чем у половины пациентов – 4715 (59,19%) человек (табл. 2).

Анализ данных ЭГДС (табл. 2) на момент окончания терапии препаратом Нольпаза® показал, что положительная динамика отмечалась в 99,8% случаев (полная эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 69,03% пациентов, частичная ремиссия – у 30,77% пациентов). Отсутствие динамики и отрицательная динамика составили лишь 0,19%. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата Нольпаза®.

В рамках программы была проанализирована рекомендованная схема приема препарата Нольпаза® при лечении ГЭРБ по дозам и кратности:

- 20 мг один раз в сутки принимали 9,73% исследуемых; 20 мг два раза в сутки принимали 16,75% исследуемых;



$p < 0,05$.

Рис. 5. Продолжительность и режим терапии препаратом Нольпаза®

- 40 мг один раз в сутки принимали 46,56% исследуемых; 40 мг два раза в сутки принимали 25,55% исследуемых;
- 80 мг один раз в сутки принимали 1,42% исследуемых.

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6], продолжительность терапии ИПП должна составлять не менее четырех недель. В случае отсутствия эрозий пищевода возможно назначение ИПП в режиме «по требованию» или сокращение дозы препарата. Терапия ИПП менее четырех недель не рекомендована ввиду недостаточной эффективности, а 18,10% пациентов не получали терапию препаратом Нольпаза® достаточной длительности для получения максимального эффекта (рис. 5). Также 16,75% пациентов получали терапию препаратом Нольпаза® по схеме 20 мг два раза в сутки, однако, в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкцией по медицинскому применению, стандартная терапия пантопразолом при ГЭРБ должна составлять 20 мг один раз в сутки при легкой степени ГЭРБ (НЭРБ или А степени эзофагита), а также для поддерживающей терапии и 40–80 мг в сутки при средней и тяжелой степени ГЭРБ (В–D степени эзофагита). Для достижения максимальной эффективности терапии необходимо учитывать не только длительность и режим дозирования ИПП, но и правильный способ приема препарата – за 30–60 минут до приема пищи. У 24,45% пациентов терапия продолжалась более четырех недель (рис. 5), что соответствует вышеуказанным рекомендациям – при выявлении множественных эрозий пищевода (В–D степени эзофагита) курс терапии должен составлять не менее восьми недель. Также после заживления эрозий рекомендован курс поддерживающей терапии в течение 16–24 недель. Однако в целом дозировка и длительность терапии соответствуют клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению препарата Нольпаза®.

Всего у 22 (0,28%) пациентов было зарегистрировано 28 НР, среди которых было 20 легких и две средней степени тяжести (головная боль, запор, диарея), серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было. В 99,72% случаев у пациентов не было обнаружено нежелательных явлений

в период наблюдения, что говорит о высокой безопасности препарата Нольпаза®.

Комплаенс оценивали со слов пациентов. Высочайшую и высокую оценку приверженности к терапии отметили 91,81% пациентов, что, несомненно, указывает на достаточную для эффективной терапии приверженность, а также позволяет сделать вывод, что прием препарата Нольпаза® комфортен для пациента.

Группа 2. Пациенты с язвенной болезнью/эрозивным гастритом и пациенты с показанием к проведению эрадикации *H. pylori*, получающие терапию препаратом Нольпаза® в составе схемы эрадикационной терапии

По результатам проведенного исследования было проанализировано 6127 анкет пациентов, страдающих КЗЗ, такими как гастриты различных форм, дуодениты, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, лекарственная гастропатия (табл. 3).

Пациенты с данными диагнозами также наблюдались у врачей-гастроэнтерологов и врачей-терапевтов. Таким образом, большая часть пациентов из группы наблюдалась с диагнозом «гастрит» различных форм, в том числе с сопутствующим дуоденитом – 65,49%, пациенты с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки составили 24,4%, остальные 10,10% – пациенты с лекарственной гастропатией (без уточнения, на фоне приема каких лекарственных веществ развивалась) (табл. 3). В исследовании участвовали женщины и мужчины (53,86 и 46,14% соответственно). Средний возраст составил 45 лет, почти половина (46,83% пациентов с КЗЗ) всех пациентов находилась в возрастной группе 18–44 лет.

Таблица 3. Структура основных диагнозов

Диагноз	Количество	
	абс.	%
Поверхностный гастрит	1225	19,99
Эрозивный/геморрагический гастрит	1339	21,85
Атрофический гастрит	388	6,33
Гастрит и дуоденит	1061	17,32
Язва желудка	695	11,34
Язва двенадцатиперстной кишки	800	13,06
Лекарственная гастропатия	619	10,10

$p < 0,05$.



Таблица 4. Структура жалоб на момент до начала терапии (у одного пациента может наблюдаться несколько жалоб)

Показатель	Количество	
	абс.	%
Снижение аппетита	2022	12.47
Боль в эпигастральной/подложечной области	5076	31.31
Изжога	2822	17.41
Отрыжка	1876	11.57
Срыгивание	263	1.62
Тошнота	2426	14.96
Кислый или горький привкус во рту	1345	8.3
Другое	383	2.36
Всего (общее количество жалоб во всех анкетах)	16 213	100

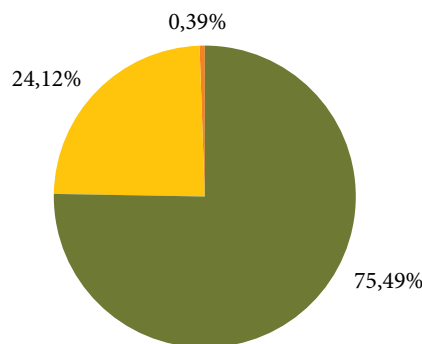
p < 0,05.

До начала терапии препаратом Нольпаза® жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 97,54% пациентов. Наиболее частыми жалобами были боль в эпигастральной/подложечной области, изжога и тошнота, что является характерным для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастрита (табл. 4).

К окончанию терапии препаратом Нольпаза® положительную динамику отметили 99,61% пациентов, из которых 75,49% пациентов имели полное отсутствие жалоб, а 24,12% – улучшение в виде их частичного сохранения (рис. 6).

На основании оценки наличия/отсутствия жалоб со стороны ЖКТ можно сделать вывод, что значительная часть пациентов субъективно отметила существенное улучшение самочувствия в результате проведенного лечения.

До начала терапии ЭГДС была проведена у 5405 (88,22%) пациентов, среди которых изменения были выявлены у 97,35%.



■ Жалоб нет
 ■ Жалобы сохраняются частично
 ■ Жалобы сохраняются в полном объеме

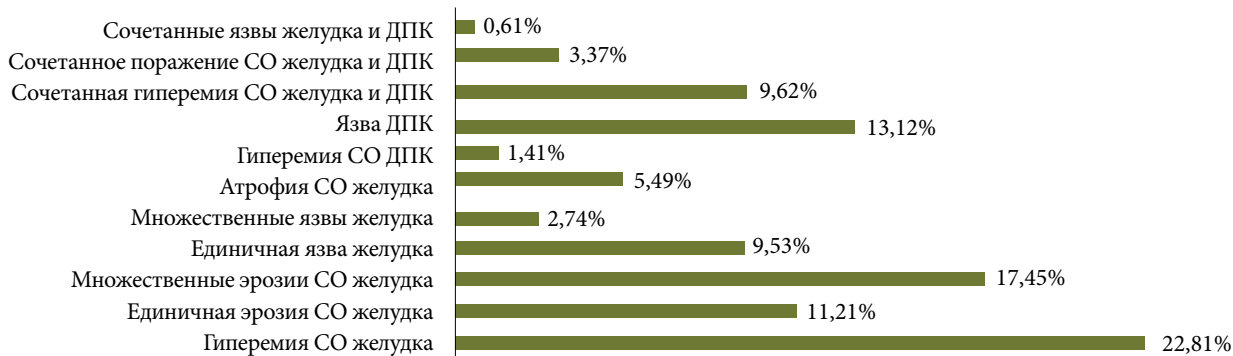
p < 0,05.

Рис. 6. Наличие жалоб после терапии

Наиболее частыми изменениями, выявленными в результате ЭГДС (рис. 7), были гиперемия слизистой оболочки желудка, множественные или единичные эрозии слизистой оболочки желудка, а также множественные или единичные язвы слизистой оболочки желудка, что характерно для различных форм гастрита и язвенной болезни желудка. У части пациентов имеются признаки дуоденита и язвы двенадцатиперстной кишки, а также выявлены пациенты с сочетанным поражением желудка и ДПК.

К окончанию терапии контрольная ЭГДС была проведена у 5262 (85,88%) пациентов.

По результатам контрольной ЭГДС после проведенного лечения (рис. 8) положительная динамика отмечалась у 99,4% пациентов, что свидетельствует о высокой эффективности препарата Нольпаза®. При этом полная эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 76,42%, а частичная – у 22,98% пациентов. Вероятно, пациентам с частичной ремиссией или ее отсутствием необходимо продолжить терапию или скорректировать режим дозирования для достижения положительного результата. Также нужно принимать во внимание соблюдение пациентами рекомендаций как по приему препарата,



p < 0,05.

Рис. 7. Структура выявленных изменений

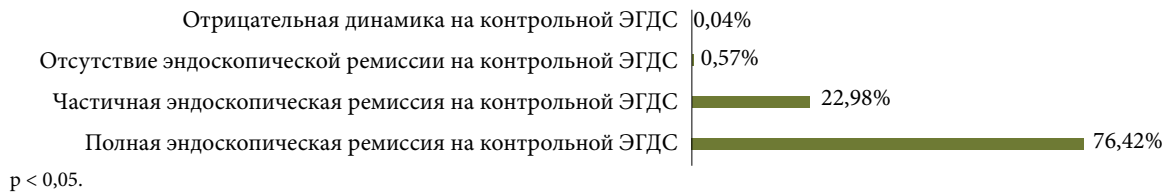


Рис. 8. Данные ЭГДС на момент окончания терапии

так и по образу жизни, в первую очередь соблюдение диеты.

Обследование на инфекцию *H. pylori* было проведено 4204 (68,61%) пациентам до начала терапии. Среди пациентов, у которых проводили диагностику, *H. pylori* выявлена в 53,12% случаев.

К окончанию терапии препаратом Нольпаза® диагностика на инфекцию *H. pylori* проводилась 2594 (42,34%) пациентам, у которых к завершению исследования *H. pylori* выявлен в 11,8% случаев.

Всего у 35 (0,57%) пациентов были зарегистрированы НР, среди которых было 33 легких и два средней степени тяжести (головная боль, запор, диарея), серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было. В 99,43% у пациентов не было обнаружено нежелательных явлений в период наблюдения.

Комплаенс оценивали со слов пациентов. Высочайшую и высокую оценку приверженности к терапии отметили 93,39% пациентов, что, несомненно, указывает на достаточную для эффективной терапии приверженность.

Оценка удовлетворенности проведенной терапией врачами и пациентами

Оценку удовлетворенности проведенным лечением врача и пациента проводили на основе шкалы Лайкерта, в которой использовали следующую балльную систему: 1 балл – полностью не удовлетворен(а); 2 балла – не удовлетворен(а); 3 балла – не полностью удовлетворен(а); 4 балла – удовлетворен(а); 5 баллов – полностью удовлетворен(а).

Высокая оценка клинического эффекта и переносимости терапии врачами составила 4,63 и 4,73 средних балла соответственно. Полученные данные подтверждают высокий профиль эффективности и безопасности препарата Нольпаза®.

Оценки удовлетворенности пациентов также были высокими. Так, средний балл за доступность (наличие в аптеках) составил 4,73, за соотношение цена/качество – 4,67, за переносимость – 4,73, за удобство приема – 4,72. Также наблюдается положительная корреляционная связь между всеми показателями.

Обсуждение

На сегодняшний день лечение КЗЗ, таких как ГЭРБ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе ассоциированная

с *H. pylori*), НПВП-индуцированная гастропатия, представляется актуальной проблемой современной клинической медицины [1–3]. ИПП являются базисной терапией КЗЗ [2, 3]. За прошедшие годы были проведены исследования, подтвердившие высокую эффективность пантопразола при лечении ГЭРБ. По результатам одного из крупнейших метаанализов 25 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали эффективность и переносимость различных ИПП при лечении больных с эрозивным эзофагитом, выявлено, что эзомепразол 40 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг и лансопразол 30 мг продемонстрировали большие преимущества относительно эффективности и переносимости, чем другие ИПП (рабепразол, омепразол, деклансопразол), образуя кластер «наиболее эффективных препаратов». При этом пантопразол 40 мг имел наилучший показатель приверженности к терапии среди всех ИПП [12].

По результатам проведенного исследования удалось оценить клинический эффект и переносимость терапии препаратом Нольпаза® с использованием данных более 14 тысяч пациентов с ГЭРБ, гастритом, дуоденитом, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, лекарственной гастропатией, из которых 98% до начала лечения имели жалобы со стороны ЖКТ, в то время как к окончанию терапии жалобы сохранялись в полном объеме менее чем у 1% пациентов. Результаты ЭГДС на момент окончания терапии препаратом Нольпаза® подтвердили положительную динамику в 99,8% случаев, причем у подавляющего большинства была достигнута полная эндоскопическая ремиссия. Положительная динамика также наблюдалась у большей части пациентов, у которых было проведено исследование на инфекцию *H. pylori*. Эффективность эрадикационной терапии с использованием препарата Нольпаза® составила 88,2%. В ходе исследования дана высокая оценка приверженности пациентов на протяжении всего периода наблюдения.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало значимый клинический эффект и безопасность пантопразола (Нольпаза®) у пациентов с ГЭРБ и другими КЗЗ в реальной клинической практике. ●



Литература

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке. Медицинский совет. 2018; 3: 7–14.
2. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Казюлин А.Н. Ингибиторы протонной помпы: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Фарматека. 2020; 2: 90–93.
3. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И. Ингибиторы протонной помпы в практике врача-терапевта. Терапия. 2019; 5 (31): 120–126.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013; 7 (8): 42–44.
5. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017; 27 (4): 75–95.
7. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. J. Gastroenterol. 2016; 51 (8): 751–767.
8. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. J. Clin. Gastroenterol. 2017; 51 (6): 467–478.
9. Welage L.S. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. Pharmacotherapy. 2003; 23 (10 Pt 2): 74S–80S.
10. Ward R.M., Kearns G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. Paediatr. Drugs. 2013; 15 (2): 119–131.
11. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014; 37 (4): 201–211.
12. Li M.J., Li Q., Sun M., Liu L.Q. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: a PRISMA-compliant network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (39): e8120.

Efficiency and Safety of Pantoprazole in Treatment of Patients with Acid Dependent Diseases in Russia: Multicenter Observe Research

I.V. Mayev, PhD, Prof., Academician of the RAS, A.V. Zaborovsky, PhD, Prof., L.A. Tararina, D.V. Yunina, D.N. Andreev, PhD

Russian University of Medicine, Moscow

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

The aim – evaluate the clinical effect and adherence to pantoprazole (Nolpaza®) therapy in patients with acid-dependent diseases in real clinical practice. Pantoprazole occupies a special place among various representatives of proton pump inhibitors (PPI) due to the peculiarities of its pharmacokinetics and pharmacodynamics. Thus, the area under the curve (AUC), correlating with the severity of acid-suppressive effect, is significantly higher for pantoprazole than for other PPIs. In addition, pantoprazole has a longer-lasting antisecretory effect because it is the only PPI that binds to both cysteine 813 and deep-lying cysteine 822. Of all PPIs, pantoprazole least blocks the CYP2C19 isoenzyme involved in multidrug metabolism, ensuring minimal drug interactions.

Material and methods. Data collection for further analysis was performed using specially designed electronic individual registration cards of two groups of patients: the first – patients with gastroesophageal reflux disease (GERD), receiving therapy with Nolpaza®; the second – patients with peptic ulcer disease (PU) / erosive gastritis and patients with an indication for *Helicobacter pylori* eradication, receiving therapy with Nolpaza® as part of the eradication therapy regimen.

Conclusion. According to the results of the conducted study it was possible to evaluate the clinical effect and tolerability of Nolpaza® therapy using the data of more than 14 thousand patients with GERD, gastritis, duodenitis, gastric and duodenal ulcer, drug-induced gastropathy, 98% of whom had gastrointestinal complaints before the beginning of treatment, while by the end of therapy the complaints remained in full in less than 1% of patients. The results of esophagogastroduodenoscopy at the end of therapy with Nolpaza® confirmed positive dynamics in 99.8% of cases, and the vast majority of patients achieved complete endoscopic remission. Positive dynamics was also observed in the majority of patients who were tested for *H. pylori* infection. The efficacy of eradication therapy with Nolpaza® amounted to 88.2%. The study provided a high assessment of patient adherence throughout the follow-up period.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gastritis, duodenitis, peptic ulcer disease, drug-induced gastropathy, proton pump inhibitors, pantoprazole, drug-drug interactions



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

² Новосибирский государственный медицинский университет

Жирные кислоты мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с жировой болезнью печени алкогольного, неалкогольного и смешанного генеза

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

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

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с жировой болезнью печени алкогольного, неалкогольного и смешанного генеза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 28–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-28-41

Цель – изучить возможности использования жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с жировой болезнью печени алкогольного, неалкогольного и смешанного (метаболический + алкоголь) генеза.

Материал и методы. Обследованы 38 мужчин (средний возраст – $47,5 \pm 2,9$ года) с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 31 мужчина с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) ($45,1 \pm 3,1$ года) и 30 мужчин ($48,2 \pm 3,2$ года) с жировой болезнью печени смешанного генеза (метаболический + алкогольный). Степень фиброза в группах не превышала I. Исследование состава и уровней ЖК мембран эритроцитов проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадруполой Agilent 7000B (США).

Результаты. Уровни элаидиновой, 9-пальмитолеиновой, эйкозапентаеновой ЖК были выше ($p = 0,041–0,058$), а содержание маргариновой, стеариновой и альфа-линоленовой кислот ($p = 0,043–0,05$) – ниже при алкогольном генезе по сравнению с неалкогольным. Использование панели жирных кислот – C18:1;t9, C17:0, C18:0, C18:3 n-3, C16:1;9, C20:5 n-3 – обеспечило высокую диагностическую точность с AUC 0,914, чувствительностью 81%, специфичностью 93% при различении НАЖБП от АЖБП.

Установлено, что суммарное содержание ненасыщенных ЖК (ННЖК), мононенасыщенных ЖК, уровни арахидоновой (n-6), олеиновой, эйкозапентаеновой (n-3), пальмитолеиновой, элаидиновой ЖК, суммарное содержание двух n-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой – у пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза статистически значимо выше, а уровни стеариновой, суммарного содержания насыщенных ЖК (НЖК), арахидоновой ЖК и соотношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК – ниже, чем у пациентов с НАЖБП ($p = 0,000004–0,04$).

У пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза значимо выше суммарное содержание мононенасыщенных ЖК, особенно олеиновой и пальмитолеиновой, омега-6 ПНЖК – линолевой и насыщенной лауриновой – и ниже уровни насыщенных ЖК арахидоновой, стеариновой, соотношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, чем при АЖБП ($p = 0,0009–0,06$).

Заключение. Выявленные различия в уровнях жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени различного генеза, вероятно, ассоциированы с основным этиологическим фактором и могут быть использованы для разработки новых методов диагностики, таргетов для терапии.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, алкогольный, неалкогольный, смешанный генез, жирные кислоты, мембраны эритроцитов



Введение

Жировая болезнь печени (ЖБП) (жировой гепатоз, стеатоз, жировая инфильтрация, жировая дистрофия печени) – это хроническое заболевание, при котором происходят накопление жировых компонентов в нормальных клетках печени, перерождение гепатоцитов в жировую ткань, то есть ожирение печени. Эта патология весьма распространена с тенденцией к росту как в России (~37,3%, данные DIREG 2, 2015) [1, 2], так и в странах Европы, США (20–33%) [3]. ЖБП включает в себя алкогольную жировую болезнь печени (АЖБП), которая связана с употреблением пациентами этанола в гепатотоксических дозах, и неалкогольную – НАЖБП (первичную), ассоциированную с метаболическим синдромом (после исключения других неалкогольных этиологических факторов) [4].

В связи с общностью морфологических изменений, звеньев патогенеза, метаболических нарушений, перекреста предрасполагающих факторов было предложено выделить новую нозологическую форму – метаболически ассоциированную ЖБП (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) [5].

Вместе с тем в ряде исследований убедительно показано, что НАЖБП и АЖБП имеют различия по рискам развития ряда патологий. Так, НАЖБП признана независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти, риск которой возрастает в 3,2 раза при выявлении стеатоза, по данным УЗИ [6]. Установлено, что самая ранняя стадия НАЖБП – стеатоз знаменует собой глубокое метаболическое нарушение, которое может отражаться не только на сердечно-сосудистых рисках, но даже на объеме мозга (данные МРТ, Фрамингемское исследование) [7].

Показано, что НАЖБП – независимый фактор прогрессирования риска сердечно-сосудистых заболеваний из-за значительного совпадения прогрессирующей НАЖБП и высокого риска сердечно-сосудистой патологии, активное лечение стеатоза позволит улучшить жизненный прогноз у этих пациентов [8].

В то же время исследования Y. Jia и соавт. (2019) продемонстрировали более высокий потенциал прогрессирования в аденокарциному АЖБП по сравнению с неалкогольной [9]. Другие авторы продемонстрировали большие темпы прогрессирования фиброза печени в случаях алкогольного генеза заболевания [10], что может быть установлено неинвазивными методами, включая непрямую эластометрию. Однако для выявления различной скорости развития фиброза печени у пациентов с алкогольным и неалкогольным генезом заболевания необходимо наблюдение в динамике, начальный же уровень фиброза может быть сходным.

В литературе обсуждается новый термин «стеатотическая болезнь печени» (SLD), которая включает лиц с признаками метаболического синдрома, потребляющих количество алкоголя в неделю, большее чем 140 г для женщин и 210 г для мужчин, –

MetALD. Потенциал прогрессирования данной патологии требует дальнейших исследований [11]. В патогенезе НАЖБП ключевую роль играет увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижение скорости β -окисления СЖК и повышение синтеза жирных кислот в митохондриях печени. СЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Основанием рассматривать ПОЛ как универсальный патогенетический механизм развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) служит тот факт, что эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите воспалительно-некротических изменений в печени [12]. НАСГ может прогрессировать до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [13], поэтому усилия по диагностике и лечению должны быть направлены на людей с этой патологией [13, 14].

В развитии и прогрессировании НАЖБП остается целый ряд неясных аспектов. Накопление липидов является центральной особенностью НАЖБП и обусловлено множеством факторов, начиная с увеличения потока жирных кислот и заканчивая липогенезом *de novo*. Повышенный липогенез является основной характеристикой НАЖБП и, видимо, более важным источником стеатоза, чем избыточное поступление липидов в составе диеты [15, 16]. K. Muir и соавт. на мышинной модели НАСГ показали, что у животных, получавших регулярную диету, развивались изменения в составе как печеночных, так и циркулирующих жирных кислот, в соответствии с важной ролью липогенеза *de novo* при НАСГ [17].

Первоначальное биохимическое объяснение развития алкогольной жировой дистрофии печени основывалось на способности этанола изменять окислительно-восстановительное состояние печени и ингибировать окисление жирных кислот. Последующие исследования показали подавление окисления жирных кислот в митохондриях печеночных клеток и индукцию липогенеза при систематическом потреблении алкоголя [18]. Этанол активирует стерольный регуляторный элемент, связывающий белок 1, индуцируя ряд липогенных ферментов. Эти эффекты могут быть частично обусловлены ингибированием АМФ-зависимой протеинкиназы, снижением уровня адипонектина в плазме крови или повышением уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в печени. Данные факторы, в свою очередь, активируют липогенные пути и ингибируют окисление жирных кислот. Помимо синтеза и окисления жирных кислот, этанол также изменяет метаболизм липидных капель (форма хранения триглицеридов) в гепатоцитах и секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью [18]. Поскольку алкогольный стеатоз в настоящее время рассматривается как значительный фактор риска прогрессирования диффузной патологии печени, понимание его молекулярных механизмов, включая липидомический профиль, открывает новые тера-



пептические мишени для устранения алкогольной жировой дистрофии печени.

В патогенезе неалкогольной и алкогольной ЖБП прослеживаются общие звенья, которые, вероятно, потенцируются при смешанном (метаболический + алкогольный) генезе заболевания. Но вместе с тем имеются различия, связанные с основным этиологическим фактором ЖБП, которые могут быть полезны с точки зрения дифференциальной диагностики.

В проведенных ранее исследованиях нами были получены пилотные данные об особенностях жирнокислотного профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза по сравнению со здоровыми обследуемыми [19–21], определения тяжести ЖБП [22]. Полученные результаты оказались перспективными и требующими углубленных исследований с учетом роли жирных кислот в патогенезе ЖБП [23].

Цель – изучить возможности использования жирных кислот мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с ЖБП алкогольного, неалкогольного и смешанного (метаболический + алкоголь) генеза.

Материал и методы

Обследованы 38 мужчин (средний возраст – $47,5 \pm 2,9$ года) с НАЖБП, 31 мужчина с АЖБП (средний возраст – $45,1 \pm 3,1$ года) и 30 мужчин (средний возраст – $48,2 \pm 3,2$ года) с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) по данным УЗИ органов брюшной полости. В настоящей работе использован термин «алкогольная жировая болезнь печени» (АЖБП), что соответствовало кодам K70.0 – алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз] и K70.1 – алкогольный гепатит по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) соответствовал коду K76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках [24].

Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров, выявляемых методом иммуноферментного анализа, и/или ДНК и РНК вирусов, обнаруживаемых методом полимеразной цепной реакции.

НАЖБП диагностирована в соответствии с критериями клинических рекомендаций [25], диагноз НАЖБП был подтвержден индексом NAFLD liver fat score [26]. Пациенты эпизодически (один – четыре раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя (в среднем $15,8 \pm 3,9$ г в сутки в пересчете на чистый этанол) или не потребляли спиртные напитки вообще. Данные опросников AUDIT, CAGE, биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП.

Алкогольный генез стеатоза устанавливался по данным достоверно подтвержденного наличия систематического потребления алкоголя в настоя-

щее время и в анамнезе (по данным стандартного опроса, в том числе с помощью CAGE-опросника, AUDIT). Смешанная этиология (метаболическая + алкогольная) диагностировалась в случае регулярного потребления алкоголя пациентами с проявлениями метаболического синдрома согласно рекомендациям экспертов ВНОК [27].

По употреблению алкоголя выделяли следующие группы: 0 – не употребляли в течение последнего года; 1 – употребляли несколько раз в году, но не ежемесячно; 2 – употребляли несколько раз в месяц; 3 – употребляли несколько раз в неделю; 4 – употребляли ежедневно. Относительно безопасной разовой дозой считали 10 г чистого этанола (один дринок) для женщин и 20 г чистого этанола (два дринка) для мужчин [28].

Большая часть обследованных пациентов с АЖБП регулярно потребляла алкоголь (более трех раз в неделю) в течение от 8 до 22 лет, разовая доза потребляемого алкоголя составила $120,73 \pm 78,7$ г, недельная – $641,87 \pm 466,9$ г. В момент исследования крови пациенты находились в состоянии абстиненции (в среднем на $4,96 \pm 3,3$ день), причем доза алкоголя, выпитого накануне, составила $125,32 \pm 87,5$ г в пересчете на чистый этанол. 27 (87%) человек указали на предпочтение крепких алкогольных напитков (водка, коньяк, виски), остальные потребляли алкогольные напитки различной крепости.

Все пациенты с ЖБП смешанного генеза систематически потребляли алкогольные напитки с частотой более раза в неделю в большей части случаев (27 (87%) человек), с разовой ($103,1 \pm 62,86$ г) и недельной ($211,0 \pm 133,8$ г) дозами в пересчете на чистый этанол в течение в среднем $12,6 \pm 5,9$ года. Около трети пациентов потребляли крепкие алкогольные напитки (водка), 8 (25,8%) человек предпочитали пиво, в 6 (19,4%) случаях отмечено одномоментное потребление водки и пива; преимущественно вино потребляли шесть человек (в том числе двое сочетали его с пивом); один пациент сообщил о потреблении алкогольных напитков различной крепости.

У пациентов были исключены генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с ЖБП: болезнь Вильсона – Коновалова (исследован уровень церулоплазмينا крови), врожденная недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина (выявление двух мутаций гена SERPINA1 – G264V и G342L), гемохроматоз (наличие мутаций в гене HFE (в локусах 187 C>G (H63D) и 845 G>A (C282Y)). Определение антител ANA, SMA и AT-LKM-1 позволило исключить аутоиммунный гепатит. Лекарственный анамнез и отмена возможного препарата, формирующего липопротеины промежуточной плотности, обеспечили исключение лекарственного гепатита. У пациентов не было длительного (более двух недель) парентерального питания как возможной причины развития ЖБП.

У больных с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза выявлены проявления метаболического синдрома, которые были оценены по следующим критериям:



основной критерий – центральный (абдоминальный) тип ожирения, окружность талии более 94 см; дополнительные критерии – артериальное давление более 130/85 мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л); повышение содержания ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; концентрация глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ или $7,8$ ммоль/л через два часа после нагрузки глюкозой. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев: одного основного и двух дополнительных [27].

В качестве группы сравнения отобраны мужчины, проходившие профилактическое обследование, – 28 человек (средний возраст – $47,3 \pm 2,7$ года), ведущих здоровый образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще одного-двух раз в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Пациенты с ЖБП и мужчины группы сравнения исключались из исследования, если они получали какие-либо добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или статины, имели гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, значительные отклонения по данным исследования общего анализа крови или биохимии крови или имели холестериновые камни в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК мембран эритроцитов [29].

Всем обследованным выполнено исследование биохимических показателей, включая определение печеночных проб, параметров липидного профиля; определены индексы NAFLD liver fat score, Caro. Индекс NAFLD liver fat score рассчитывали по формуле $\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times (\text{метаболический синдром: да} - 1, \text{нет} - 0) + 0,45 \times (\text{сахарный диабет второго типа (СД 2): да} - 2, \text{нет} - 0) + 0,15 \times (\text{содержание инсулина, мкЕд/мл}) + 0,04 \times (\text{активность АСТ, Ед/л}) - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$ [30]. Индекс Caro подсчитан как соотношение содержания глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл) в плазме крови натощак [24].

У всех обследованных методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) определена степень выраженности фиброза печени с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4. У пациентов основной группы с ЖБП она не превышала степень I, в группе сравнения соответствовала F0.

Исследование состава ЖК мембран эритроцитов проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США). Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец. Подробное описание пробоподготовки для исследования ЖК и процесса их определения представлено в работе

[31]. Кроме содержания отдельных ЖК, определяли суммарное содержание насыщенных (НЖК), ненасыщенных (ННЖК), ПНЖК, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения.

Выполнение настоящего исследования одобрено комитетом биомедицинской этики НИИТПМ – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН (протокол № 11 от 2.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0) (StatSoft Inc, США). Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25 и 75% процентиля (25%; 75%) (Me (25%; 75%)) достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса).

Для установления уровней жирных кислот – возможных дифференциально-диагностических маркеров ЖБП различного генеза проведена процедура нормализации уровней показателей. Различия между уровнями жирных кислот в исследуемых группах выявляли с использованием дискриминантного анализа методом наименьших квадратов (Partial least squares-discriminant analysis – ortho PLS-DA). Для выявления уровней жирных кислот мембран эритроцитов, являющихся дифференциально-диагностическими биомаркерами, использованы непарный (сравнение уровней параметров групп больших попарно) t-тест и метод Volcano plot (система методов машинного обучения – Random Forest) с применением программного обеспечения MATLAB (R2019a, Math Works) и языка программирования R с использованием стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [32]. Оценка диагностической точности показателей в качестве биомаркеров, дифференцирующих этиологию ЖБП, произведена с помощью ROC-анализа.

Результаты

Клинико-биохимическая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Все пациенты с НАЖБП и смешанным генезом ЖБП продемонстрировали наличие признаков метаболического синдрома – абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, установлено статистически значимое повышение содержания инсулина, глюкозы крови натощак, мочевой кислоты (табл. 1). Величина индекса Caro менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинорезистентности у всех пациентов с НАЖБП и смешанным генезом заболевания. Значения шкалы содержания жира в группе с НАЖБП и смешанным генезом ЖБП (NAFLD liver fat score),



Таблица 1. Клинико-биохимические показатели у пациентов с ЖБП и лиц группы сравнения

Показатель	Группа сравнения, n = 28 (1)	Группа пациентов с НАЖБП, n = 38 (2)	Группа пациентов с АЖБП, n = 31 (3)	Группа пациентов со смешанным генезом ЖБП, n = 30 (4)	p
Возраст, лет	47,3 ± 2,7	47,5 ± 2,9	45,1 ± 3,1	48,2 ± 3,2	> 0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	122,8 ± 2,6	143,9 ± 3,7	138,1 ± 2,9	146,5 ± 3,6	p1-2 = 0,000017 p1-3 = 0,0002 p1-4 = 0,000002
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78,5 ± 2,4	88,4 ± 2,9	86,7 ± 3,2	90,4 ± 3,7	p1-2 = 0,011 p1-3 = 0,045 p1-4 = 0,009
Индекс массы тела, кг/м ²	24,2 ± 2,4	33,8 ± 2,95	26,8 ± 1,98	35,4 ± 2,11	p1-2 = 0,007 p1-4 = 0,0009 p2-3 = 0,053 p3-4 = 0,004
Окружность талии, см	91,8 ± 2,98	114,9 ± 3,8	95,5 ± 2,8	115,7 ± 2,6	p1-2 = 0,00001 p1-4 = 0,000001 p2-3 = 0,0001 p3-4 = 0,000004
Содержание инсулина, мкЕд/мл	9,7 ± 3,97	34,9 ± 2,85	20,6 ± 3,9	32,7 ± 3,7	p1-2 = 0,000003 p1-4 = 0,000087 p2-3 = 0,004 p3-4 = 0,028
Содержание общего холестерина, мг/дл	162,7 ± 5,9	247 ± 8,5	219,2 ± 7,2	252 ± 9,1	p1-2 = 0,000001 p1-3 = 0,00001 p1-4 = 0,000001 p2-3 = 0,015 p3-4 = 0,006
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл	53,4 ± 2,5	38,57 ± 2,8	46,87 ± 2,5	40,52 ± 2,9	p1-2 = 0,0002 p1-3 = 0,078 p1-4 = 0,0016 p2-3 = 0,03
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	110,91 ± 17,1	189,9 ± 18,7	145,9 ± 16,8	173,5 ± 15,9	p1-2 = 0,0027 p1-4 = 0,009 p2-3 = 0,084
Содержание триглицеридов, мг/дл	151,6 ± 15,9	239,8 ± 17,9	200,4 ± 14,8	273,2 ± 19,5	p1-2 = 0,0004 p1-3 = 0,028 p1-4 = 0,00001 p2-3 = 0,09 p3-4 = 0,004
Содержание глюкозы в крови натощак, ммоль/л	4,6 ± 0,6	6,7 ± 0,8	5,9 ± 0,8	6,9 ± 0,9	p1-2 = 0,039 p1-4 = 0,037
Содержание общего белка, г/л	73,2 ± 1,9	72,7 ± 1,6	70,5 ± 1,5	71,8 ± 1,4	> 0,1
Содержание альбумина, г/л	44,61 ± 0,82	45,34 ± 0,9	44,32 ± 0,7	43,6 ± 0,8	> 0,1
Активность АЛТ, Ед/л	14,8 ± 4,5	37,8 ± 4,7	42,2 ± 3,5	40,8 ± 4,1	p1-2 = 0,0007 p1-3 = 0,00001 p1-4 = 0,00007
Активность АСТ, Ед/л	12,4 ± 2,3	27,5 ± 2,9	54,7 ± 2,9	43,9 ± 3,1	p1-2 = 0,0001 p1-3 = 0,00001 p1-4 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,0002 p3-4 = 0,013



Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,87 ± 0,04	0,75 ± 0,05	1,18 ± 0,09	0,96 ± 0,09	p1-2 = 0,065 p1-3 = 0,002 p2-3 = 0,00008 p2-4 = 0,045 p3-4 = 0,089
Активность гамма-глутамилтранспептидазы, Ед/л	15,3 ± 1,8	29,5 ± 2,9	58,9 ± 4,6	47,8 ± 3,5	p1-2 = 0,00009 p1-3 = 0,00001 p1-4 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,0001 p3-4 = 0,059
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	125,2 ± 7,3	148,9 ± 9,9	163,3 ± 8,8	155,1 ± 6,9	p1-2 = 0,058 p1-3 = 0,001 p1-4 = 0,004
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	12,9 ± 0,9	15,9 ± 0,87	22,8 ± 0,78	26,8 ± 1,1	p1-2 = 0,019 p1-3 = 0,00001 p1-4 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,00001 p3-4 = 0,0043
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	3,6 ± 0,6	3,9 ± 0,8	5,7 ± 0,7	5,1 ± 0,9	p1-3 = 0,026
Содержание мочевой кислоты, мг/дл	171,7 ± 12,5	421,9 ± 11,7	369,4 ± 12,5	441,1 ± 14,7	p1-2 = 0,000001 p1-3 = 0,000001 p1-4 = 0,000001 p2-3 = 0,003 p3-4 = 0,0004
Содержание креатинина, мкмоль/л	72,7 ± 2,8	78,8 ± 2,9	82,1 ± 2,7	80,9 ± 3,1	p1-3 = 0,018 p2-4 = 0,054
Содержание мочевины, ммоль/л	5,4 ± 1,8	6,4 ± 1,1	6,1 ± 1,3	6,6 ± 1,9	> 0,1
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л	10,7 ± 1,5	16,92 ± 1,8	23,8 ± 1,6	25,7 ± 1,9	p1-2 = 0,01 p1-3 = 0,000001 p1-4 = 0,000001 p2-3 = 0,005 p2-4 = 0,001
Эластичность печени, кПа	4,47 ± 0,64	5,51 ± 0,9	6,92 ± 0,88	6,57 ± 0,98	p1-3 = 0,028 p1-4 = 0,078
Индекс NAFLD liver fat score	-1,78 ± 0,33	2,87 ± 0,47	1,23 ± 0,21	2,39 ± 0,58	p1-2 = 0,000001 p1-3 = 0,000001 p1-4 = 0,000001 p2-3 = 0,002 p3-4 = 0,065
Индекс Саго	0,45 ± 0,04	0,22 ± 0,07	0,36 ± 0,03	0,26 ± 0,08	p1-2 = 0,005 p1-3 = 0,077 p1-4 = 0,038 p2-3 = 0,05

связанной с инсулинорезистентностью, превышающие 0,64, подтверждали наличие стеатоза [33]. Активность большей части печеночных ферментов (трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы), содержание общего билирубина, железа сыворотки крови, отражающих повреждение печени, у пациентов с ЖБП оказались выше, чем в группе сравнения, находясь в пределах референтных значений или с минимальными отклонениями от них. Данный факт не исключает наличия активного воспаления в печени, то есть стеатогепатита [34].

Содержание общего белка и альбумина у пациентов с ЖБП было сопоставимо со значениями у мужчин группы сравнения, что свидетельствует о сохранности белково-синтетической функции печени. Исследованная с помощью метода непрямой эластометрии эластичность печени имела тенденцию к увеличению у пациентов с НАЖБП, смешанным генезом ЖБП по сравнению с группой здоровых мужчин, что не исключает наличия начальных стадий фиброза с учетом применения в данной группе для исследования датчика XL [35, 36]. У пациентов с ал-

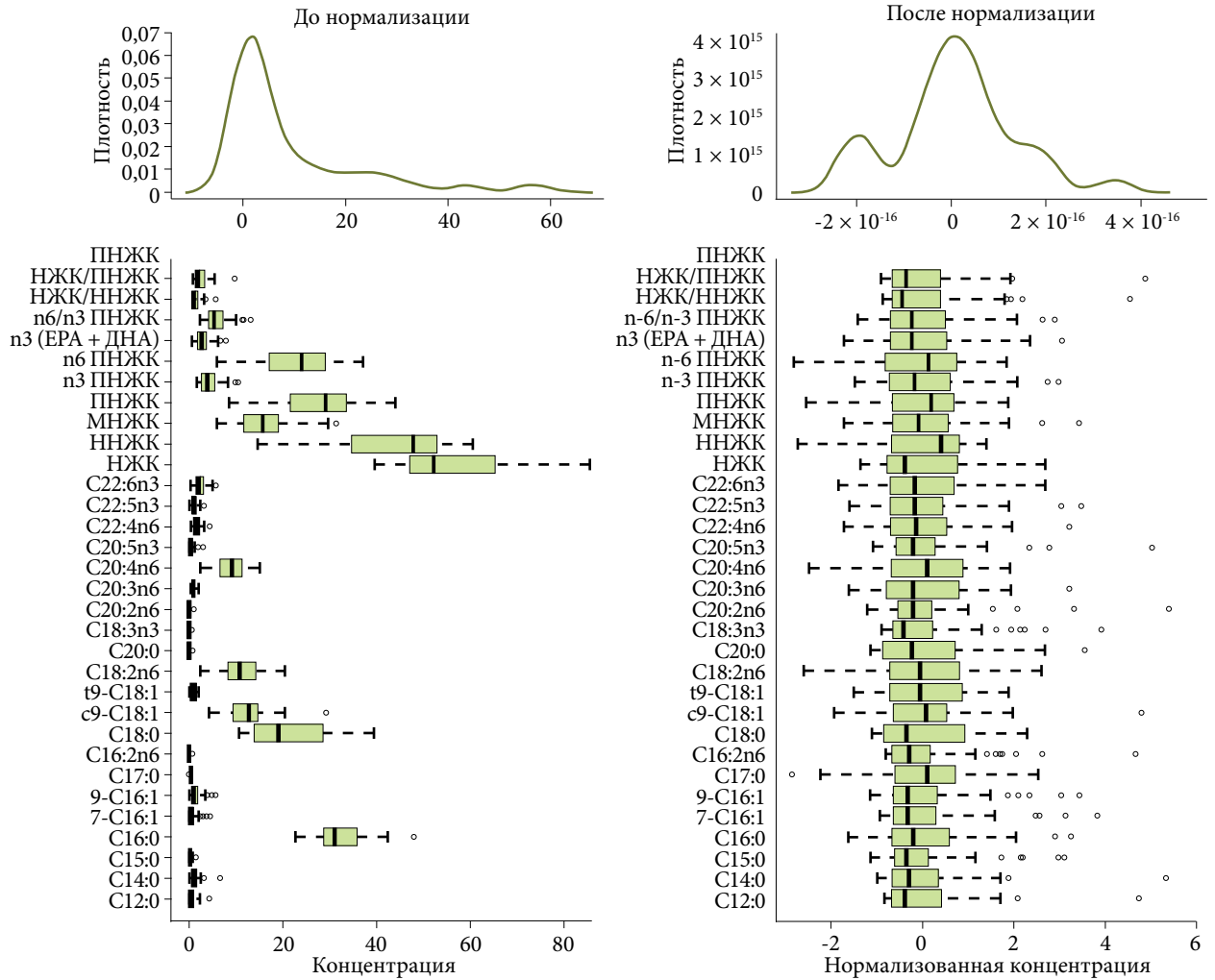


Рис. 1. Нормализация уровня ЖК мембран эритроцитов в обследованных группах

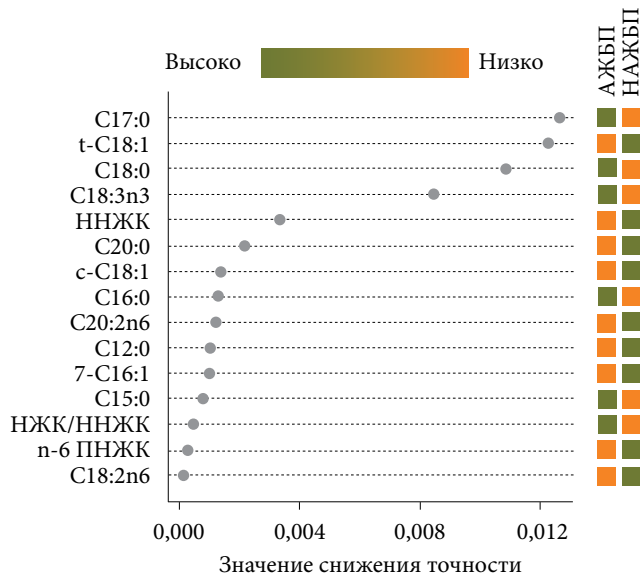


Рис. 2. Ранжирование жирных кислот мембран эритроцитов по вкладу в дифференцирование НАЖБП и АЖБП

когольным генезом ЖБП плотность печени оказалась достоверно выше, чем в контроле ($p = 0,028$), что свидетельствует о высоком потенциале этанола как фактора фиброгенеза [12].

Пациентам исследуемых групп проведено определение относительного уровня ЖК мембран эритроцитов, после чего полученные значения подверглись нормализации (рис. 1).

Анализ содержания жирных кислот в мембранах эритроцитов в паре «неалкогольная жировая болезнь печени – алкогольная болезнь печени»

При проведении анализа в паре «НАЖБП – АЖБП» был установлен перечень жирных кислот мембран эритроцитов, представленный в табл. 2. Ими оказались элаидиновая, 9-пальмитолеиновая ЖК, эйкозапентаеновая ЖК, уровень которых был выше в мембранах эритроцитов при алкогольном генезе по сравнению с неалкогольным ($p = 0,041-0,058$). Содержание маргариновой, стеариновой и альфа-линоленовой кислот было выше у пациентов с НАЖБП, чем при АЖБП ($p = 0,043-0,05$).



Таблица 2. Жирные кислоты мембран эритроцитов и их соотношения – потенциальные биомаркеры для различения пациентов с ЖБП неалкогольного и алкогольного генеза (данные получены при использовании Volcano plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	Значения p (raw.p val.)	-log ₁₀ (p)
C18:1;t9 транс-9-октадекановая (элаидиновая)	0,7013	-0,5119	0,041962	1,3771
C17:0 гептадекановая (маргариновая)	1,5423	0,7148	0,04367	1,3081
C18:0 октадекановая (стеариновая)	1,6841	0,9412	0,0473	1,247
C18:3;6,9,12 (n-3) октадекатриеновая (α-линоленовая)	1,4172	0,5978	0,0506	1,219
C16:1;9 цис-9-гексадекановая (9-пальмитоолеиновая)	0,812	-0,632	0,057	1,204
C20:5n-3 эйкозапентаеновая	0,912	-0,824	0,058	1,194

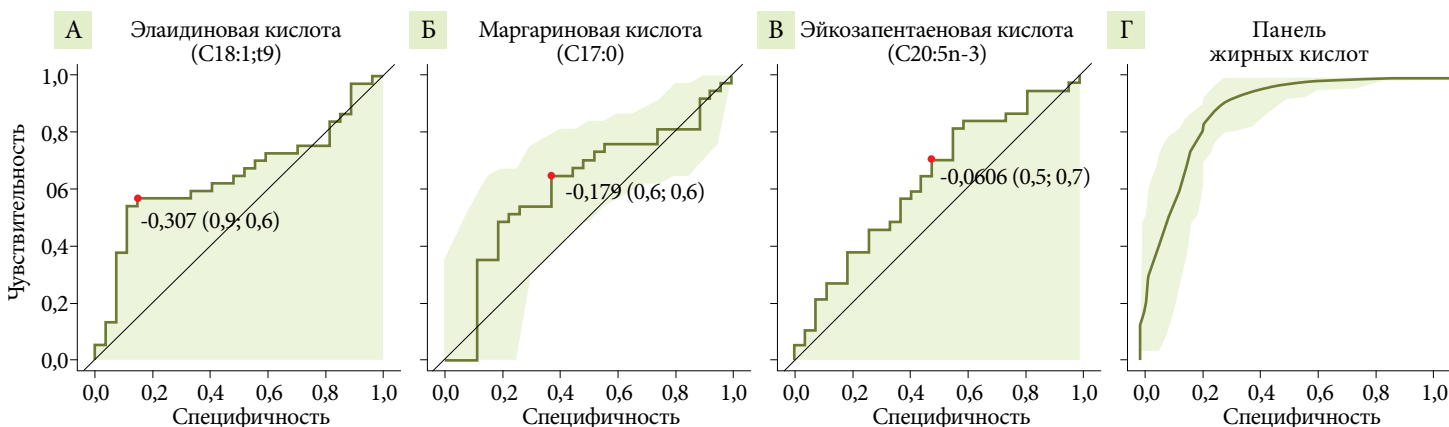


Рис. 3. ROC-кривые при проведении дифференцирования пациентов с ЖБП неалкогольного и алкогольного генеза: А – элаидиновая ЖК (C18:1;t9) – AUC 0,651, чувствительность – 56,8%, специфичность – 85,2%; Б – маргариновая ЖК (C17:0) – AUC 0,615, чувствительность – 65%, специфичность – 63%; В – эйкозапентаеновая ЖК C20:5n-3 – AUC 0,63, чувствительность – 70%, специфичность – 52%; Г – панель из ЖК мембран эритроцитов (C18:1;t9, C17:0, C18:0, C18:3 n-3, C16:1;9, C20:5 n-3) – AUC 0,914, чувствительность – 81%, специфичность – 93%

На рис. 2 представлено ранжирование жирных кислот в зависимости от их вклада в различение АЖБП и НАЖБП, выполненное с использованием непарной статистики при помощи метода Random Forest, на рис. 3 представлены результаты ROC-анализа. В соответствии с данными рис. 3 диагностическая ценность отдельных жирных кислот для дифференцирования НАЖБП от АЖБП невысока: элаидиновая ЖК обеспечивает достаточную специфичность – 85,2% при невысокой чувствительности, а маргариновая и эйкозапентаеновая – более высокие уровни чувствительности (65 и 70% соответственно), чем специфичности. Использование панели жирных кислот, включающей перечень соединений: C18:1;t9, C17:0, C18:0, C18:3 n-3, C16:1;9, C20:5 n-3 – обеспечивает высокую диагностическую точность с AUC 0,914, чувствительностью 81%, специфичностью 93% при различении НАЖБП от АЖБП.

Анализ содержания жирных кислот в мембранах эритроцитов в паре «жировая болезнь печени смешанного генеза – неалкогольная жировая болезнь печени»
 Дискриминантный анализ (ortho PLS-DA) продемонстрировал наличие жирных кислот, уровни которых статистически значимо различаются

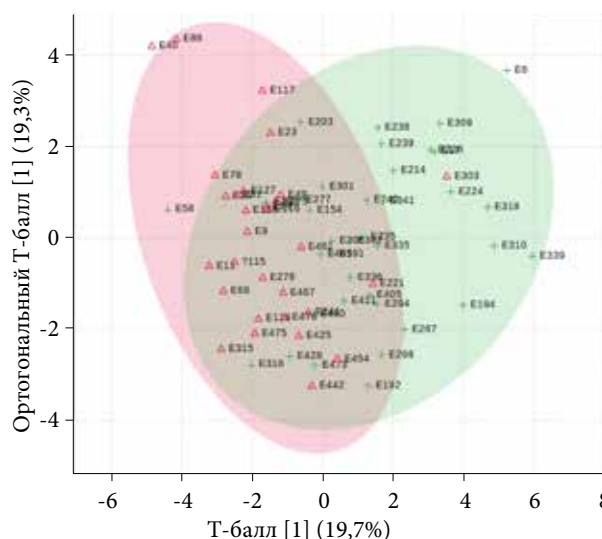


Рис. 4. Дискриминантный анализ (ortho PLS-DA) для различения уровня ЖК мембран эритроцитов пациентов со смешанным генезом ЖБП и пациентов с НАЖБП (розовое облако, красные треугольники – содержание ЖК в группе ЖБП смешанного генеза, зеленое облако, зеленые крестики – в группе пациентов с НАЖБП)



Таблица 3. Жирные кислоты мембран эритроцитов и их соотношения – потенциальные биомаркеры для различия пациентов с ЖБП смешанного генеза и с неалкогольной ЖБП (данные получены при использовании Volcano plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	Значения p (raw.p val.)	-log ₁₀ (p)
C18:0 октадекановая (стеариновая)	0,60026	-0,73635	4,09e-06	5,3886
Суммарное содержание ННЖК	1,2104	0,27552	3,38e-05	4,4712
Суммарное содержание НЖК	0,75981	-0,3963	3,79e-05	4,4219
Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК	1,256	0,32885	0,00036	3,4433
C20:0 (эйкозановая, арахидовая)	0,43625	-1,1968	0,000383	3,4164
НЖК/ННЖК	0,52332	-0,93423	0,000527	3,2785
НЖК/ПНЖК	0,53181	-0,91102	0,001136	2,9447
C20:4;5,8,11,14 (n-6) (эйкозатетраеновая, арахидоновая)	1,2461	0,31742	0,004661	2,3315
C18:1;с9 цис-9-октадекановая (олеиновая)	1,2021	0,26557	0,004907	2,3091
C20:5;5,8,11,14,17 (n-3) (эйкозапентаеновая)	1,8531	0,88991	0,006624	2,1789
C16:1;9 цис-9-гексадекановая (пальмитолеиновая)	1,7037	0,76868	0,018306	1,7374
C18:1;t9 транс-9-октадекановая (элаидиновая)	1,476	0,56172	0,020893	1,68
Омега-3 (EPA + DHA) ПНЖК	1,2431	0,31392	0,04451	1,3515
C12:0 додекановая (лауриновая)	1,9002	0,92614	0,058887	1,23

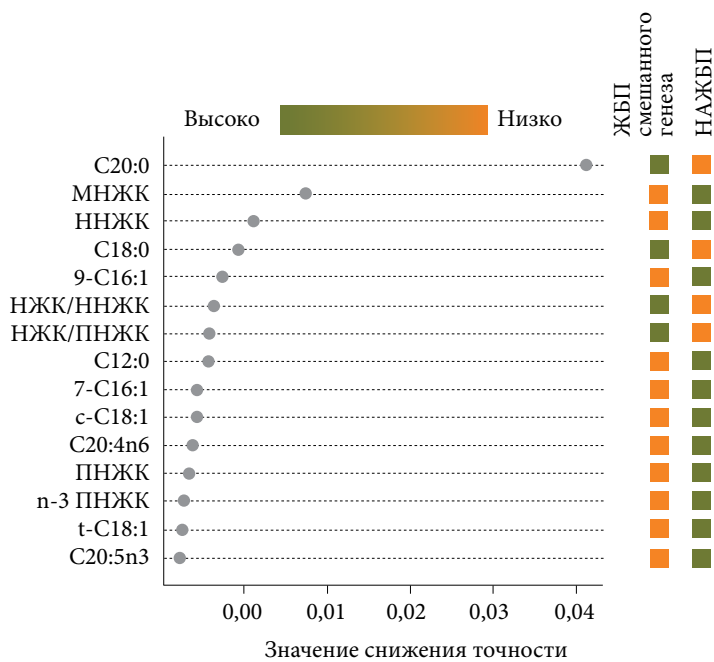


Рис. 5. Ранжирование уровней ЖК мембран эритроцитов в различии пациентов с ЖБП смешанного генеза от пациентов с НАЖБП (непарная статистика, Random Forest)

в паре «ЖБП смешанного генеза против НАЖБП» (рис. 4). Использование метода Volcano plot обеспечило использование перечня ЖК – потенциальных биомаркеров для различия пациентов с ЖБП смешанного генеза и больных с НАЖБП (табл. 3). На рис. 5 представлено ранжирование вклада от-

дельных ЖК в различии между пациентами с ЖБП смешанного генеза и НАЖБП.

При использовании метода Volcano-plot удалось выявить 14 жирных кислот мембран эритроцитов – потенциальных биомаркеров для различия ЖБП смешанного генеза и НАЖБП. Общий тренд – высокие уровни ненасыщенных ЖК (как моно-, так и полиненасыщенных) у пациентов с ЖБП смешанного генеза и более низкое содержание насыщенных ЖК по сравнению с НАЖБП. Так, общее содержание ненасыщенных, мононенасыщенных ЖК, уровни арахидоновой (n-6), олеиновой, эйкозапентаеновой (n-3), пальмитолеиновой, элаидиновой ЖК, суммарное содержание двух n-3 ПНЖК – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой – у пациентов с ЖБП смешанного генеза оказались достоверно выше, а уровни стеариновой, суммарного содержания насыщенных, арахидоновой ЖК и соотношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК – ниже, чем у пациентов с НАЖБП.

Таким образом, алкоголь как дополнительный этиологический фактор обеспечивает большие уровни ненасыщенности в мембранах эритроцитов, причем как омега-3, так и омега-6 ПНЖК и мононенасыщенных.

Анализ содержания жирных кислот в мембранах эритроцитов в паре «жировая болезнь печени смешанного генеза – алкогольная болезнь печени»

В табл. 4 представлены наиболее значимые жирные кислоты для различения пациентов с ЖБП смешанного генеза и АЖБП, а на рис. 6 установлена степень значимости вклада отдельных жирных кислот в дифференцирование между группами.

В различии пациентов с ЖБП смешанного генеза от ЖБП алкогольного генеза значимыми оказа-



Таблица 4. Жирные кислоты мембран эритроцитов и их соотношения – потенциальные биомаркеры для различения пациентов с ЖБП смешанного генеза и с АЖБП (данные получены при использовании Volcano plot)

Название жирных кислот	Кратность изменений (FC)	log2 (FC)	Значения p (raw.p val.)	-log10 (p)
Суммарное содержание мононенасыщенных ЖК	0,80008	-0,32177	0,000909	3,0415
C18:1;с9 цис-9-октадекановая (олеиновая)	0,80173	-0,3188	0,002341	2,6306
C20:0 (эйкозановая, арахидовая)	2,2002	1,1377	0,003463	2,4606
C18:0 октадекановая (стеариновая)	1,4141	0,49988	0,023249	1,6336
C16:1;9 цис-9-гексадекановая (пальмитолеиновая)	0,63989	-0,6441	0,047405	1,3242
C12:0 додекановая (лауриновая)	0,56569	-0,82193	0,051633	1,2871
НЖК/ННЖК	1,5945	0,6731	0,060641	1,2172
C18:2;9,12 (n-6) октадекадиеновая (линолевая)	0,8094	-0,30508	0,06864	1,1634
НЖК/ПНЖК	1,5509	0,63308	0,080326	1,0951

лись девять жирных кислот мембран эритроцитов. При этом отмечена та же тенденция, что и в паре «ЖБП смешанного генеза против НАЖБП», – больший уровень ненасыщенных и меньший насыщенных ЖК при смешанном генезе по сравнению с алкогольным. У пациентов с ЖБП смешанного генеза достоверно выше суммарное содержание мононенасыщенных ЖК, особенно олеиновой и пальмитолеиновой, омега-6 ПНЖК – линолевой и насыщенной лауриновой, чем при АЖБП. Напротив, уровни насыщенных ЖК арахидовой, стеариновой, соотношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК оказались выше при АЖБП, чем при ЖБП смешанного генеза.

Обсуждение

Одним из факторов, приводящих к прогрессированию ЖБП, является токсическое действие свободных жирных кислот, уровень которых в определенной степени коррелирует с жирнокислотным профилем мембран эритроцитов [37]. В настоящем исследовании изучены особенности жирно-кислотного состава мембран эритроцитов у пациентов с ЖБП различного генеза, поскольку состав ЖК мембран эритроцитов считается более стабильным, чем уровни жирных кислот сыворотки крови, в связи с большей зависимостью последних от диетических привычек [38]. В работу включены пациенты с начальной стадией ЖБП – стеатозом и начальными стадиями фиброза печени, поскольку важно понимание ранних сдвигов в липидных метаболитах, когда заболевание обратимо. В проведенных ранее исследованиях мы проанализировали особенности жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с ЖБП различного генеза в отличие от здоровых лиц [39, 40, 41], поэтому в данной статье сосредоточили внимание на имеющихся различиях между нозологическими формами заболевания.

В настоящем исследовании смешанный генез ЖБП ассоциирован с большей степенью ненасыщенности жирных кислот мембран эритроцитов, чем у па-

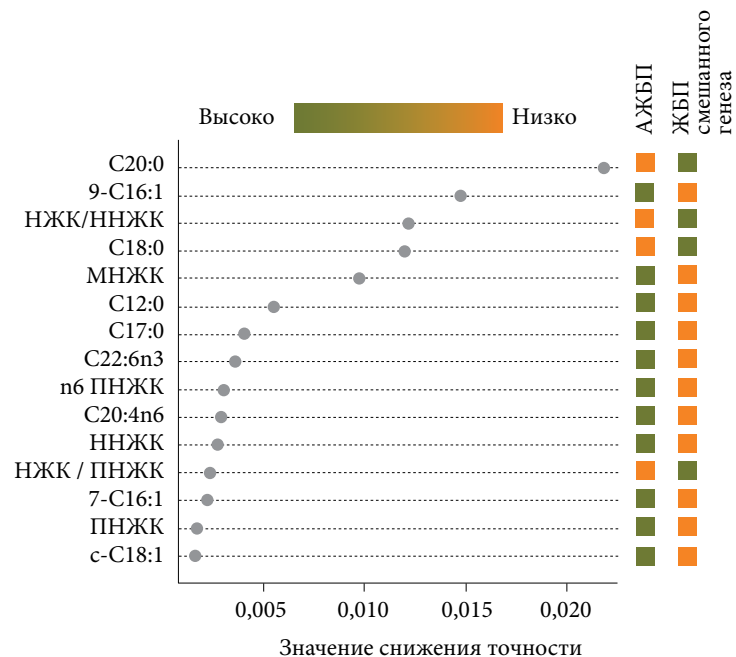


Рис. 6. Степень значимости вклада отдельных жирных кислот в дифференцирование между ЖБП смешанного генеза и АЖБП

циентов только с алкогольной или неалкогольной этиологией процесса. Вероятно, это определяет большую готовность к активации ПОЛ из-за большого количества двойных связей, а поэтому к большему провоспалительному, профиброгенному потенциалу [12].

При сравнении перечня жирных кислот, оказавшихся значимыми для дифференцирования ЖБП смешанного генеза от неалкогольного или алкогольного, оказалось, что часть жирных кислот мембран эритроцитов совпала для обеих пар «смешанный генез против НАЖБП» и «смешанный генез против АЖБП». Ими были суммарное содержание мононенасыщенных жирных кислот, уровни олеиновой, арахидовой, стеариновой, пальмитолеи-



новой, лауриновой ЖК, отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК.

Исследование на мышах R. Guo и соавт. показало, что обогащение диеты мононенасыщенными ЖК значительно усугубляло вызванную алкоголем дисфункцию печени, о чем свидетельствовали гистологические данные и нарушенные биохимические показатели. Сочетание повышенного уровня мононенасыщенных ЖК с алкоголем снижали экспрессию гормон-чувствительной липазы (HSL), фосфорилированной 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (p-AMPK) и карнитинпальмитоилтрансферазы-1a (CPT1a) и повышало экспрессию в печени белка, связывающего стерол-регуляторный элемент-1c (SREBP-1c), диацилглицеролацилтрансферазы-2 (DGAT2) и рецептора липопротеидов очень низкой плотности (VLDLR). Подобное сочетание этиологических факторов также способствовало экспрессии печеночного интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ФНО- α на транскрипционном уровне. Кроме того, липолиз жировой ткани частично оказывал этиологическое воздействие на вызванный алкоголем стеатоз печени при предварительном поступлении повышенного уровня мононенасыщенных ЖК. Авторы заключили, что повышенный уровень мононенасыщенных ЖК усугублял дисфункцию печени, вызванную алкоголем, *in vivo* [42]. Таким образом, повышенные уровни мононенасыщенных ЖК, выявленные в настоящем исследовании, могут быть дополнительными факторами прогрессирования АЖБП.

В ряде исследований показана различная роль отдельных насыщенных жирных кислот при ЖБП. Так, V. Saraswathi и соавт. в эксперименте на мышах показали, что маркеры воспаления жировой ткани (MCP-1 и ИЛ-6), системной инсулинорезистентности и стеатоза печени были статистически значимо выше при повышенных уровнях пальмитиновой, но не лауриновой ЖК у мышей с ЖБП [43]. W. Yoo и соавт. показали, что сывороточные уровни 15:0, 17:0 отрицательно коррелировали с показателями активности НАЖБП (баллонной дистрофией гепатоцитов, степенью фиброза печени) и увеличением объема гепатоцитов. В эксперименте на мышах авторы установили, что животные, получавшие диету с добавлением С15:0, показали снижение уровня АСТ и инфильтрацию печени макрофагами, насыщенными цероидами, по сравнению с мышами, не получавшими пентадекановую ЖК, что позволило предположить, что дефицит С15:0 способствует повреждению печени при неалкогольном стеатогепатите [44]. Было показано, что как 15:0, так и 17:0 имеют положительную связь со здоровьем и, в частности, с риском развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [45–47].

Для пары «смешанный генез против НАЖБП» продемонстрировали значимость в различении суммарное содержание насыщенных, ненасыщенных ЖК, арахидоновая (n-6), эйкозапентаеновая

(n-3), элаидиновая, а также суммарный уровень двух омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Эти жирные кислоты не были значимы для дифференцирования пациентов со смешанным генезом от АЖБП. В этой паре сыграла роль лишь одна омега-6 ПНЖК – линолевая, кроме перечня совпадающих с парой «смешанный генез против НАЖБП». Следовательно, в паре «смешанный генез против НАЖБП» больше дифференцирующих жирных кислот, чем в паре «смешанный генез против АЖБП».

В некоторых работах показано, что низкий уровень омега-3 (n-3) ПНЖК, включая α -линоленовую кислоту (18:3 n-3), в сыворотке крови и биоптатах ткани печени является общей характеристикой пациентов с алкогольной и неалкогольной болезнью печени [48, 49]. Возможно, добавление n-3 ПНЖК могло бы ослабить стеатоз печени, вызванный воздействием алкоголя. Все большее число исследований посвящено роли длинноцепочечных n-3 ПНЖК (эйкозапентаеновой кислоты (EPA, 20:5 n-3), докозагексаеновой кислоты (DHA, 22:6 n-3)) при алкогольном стеатозе печени [50–56]. Однако результаты этих работ противоречивы. В нескольких исследованиях сообщалось, что рыбий жир или длинноцепочечные n-3 ПНЖК защищают от развития стеатоза, вызванного алкоголем [51–53]. В ряде работ показано, что рыбий жир способствует патогенезу вызванного этанолом стеатоза печени и повреждению печени [54, 55]. Данные, полученные на моделях грызунов с алкогольной болезнью печени, продемонстрировали негативное воздействие омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (n-6 ПНЖК), в частности линолевой кислоты, что может быть частично объяснено повышенными уровнями ее провоспалительных окисленных метаболитов, образующихся по липоксигеназному пути [56, 57].

Заключение

Выявлены перечни жирных кислот мембран эритроцитов, значимых для дифференцирования пациентов с ЖБП различного генеза между собой.

При анализе содержания ЖК в паре «АЖБП – НАЖБП» оказалось, что уровни элаидиновой, 9-пальмитолеиновой, эйкозапентаеновой жирных кислот выше ($p = 0,041–0,058$), а содержание маргаритиновой, стеариновой и альфа-линоленовой кислот ($p = 0,043–0,05$) ниже при алкогольном генезе по сравнению с неалкогольным. Использование панели жирных кислот, включающей перечень соединений: С18:1;9, С17:0, С18:0, С18:3 n-3, С16:1;9, С20:5 n-3, обеспечило высокую диагностическую точность с АUC 0,914, чувствительностью 81%, специфичностью 93% при различении НАЖБП от АБП.

При анализе уровней жирных кислот в паре «ЖБП смешанного генеза – НАЖБП» установлено, что суммарное содержание ненасыщенных, мононенасыщенных, уровни арахидоновой (n-6), олеиновой, эйкозапентаеновой (n-3), пальмитолеи-



новой, элаидиновой, суммарное содержание двух n-3 ПНЖК – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой – у пациентов с ЖБП смешанного генеза статистически значимо выше, а уровни стеариновой, суммарного содержания насыщенных, арахидиновой и соотношений НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК – ниже, чем у пациентов с НАЖБП ($p = 0,000004-0,04$).

Рассмотрение концентраций ЖК в паре «ЖБП смешанного генеза – АЖБП» позволило установить, что у пациентов с ЖБП смешанного генеза значимо выше суммарное содержание мононенасыщенных ЖК, особенно олеиновой и пальмитолеиновой, омега-6 ПНЖК – линолевой и насыщенной лауриновой, и ниже уровни НЖК – арахидиновой, стеариновой, соотношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК, чем при АЖБП ($p = 0,0009-0,06$).

Выявленные различия перспективны для продолжения исследований в данном направлении для создания новых подходов к дифференциальной диагностике ЖБП и новых таргетов для терапии. ☉

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (FWNR-2022-0024).

«Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных распространенными заболеваниями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта в Сибири» (FWNR-2023-0003).

Авторы выражают глубокую благодарность научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», к.х.н. А.С. Соколовой за помощь в подготовке образцов для проведения исследования жирных кислот эритроцитов; научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН», к.х.н. М.В. Шашкову за исследование уровня жирных кислот.

Литература

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. Unit. Eur. Gastroenterol. J. 2015; 3 (1): 344–345.
- McCullough A.J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. J. Dig. Dis. 2011; 12 (5): 333–340.
- Вельков В.В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свидания, биопсия? Клинико-лабораторный консилиум. 2009; 30: 34–44.
- Balmer M.L., Dufour J.F. Non-alcoholic steatohepatitis – from NAFLD to MAFLD. Ther. Umsch. 2011; 68 (4): 183–188.
- Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q., et al. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. J. Dig. Dis. 2012; 13 (3): 153–160.
- Weinstein G., Zelber-Sagi S., Preis S.R., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the Framingham study. JAMA Neurol. 2017; 75 (1): 97–104.
- Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large Austrian screening cohort. J. Clin. Med. 2020; 9: 1065–1067.
- Jia Y., Ji P., Nguyen L., et al. Different roles of epigenetic regulators and inflammasome in hepatocellular carcinoma tumorigenesis in patients with ASH vs. NASH. Exp. Biol. 2019; A67: 662–667.
- Hajifathalian K., TorabiSagvand B., McCullough A.J. Effect of alcohol consumption on survival in nonalcoholic fatty liver disease: a national prospective cohort study. Hepatology. 2018; 70 (2): 511–521.
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzin V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023; 78 (6): 1966–1986.
- Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
- Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease. Clin. Liv. Dis. 2012; 16 (2): 397–419.
- Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., et al. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology. 2014; 147 (2): 377–384.
- Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2014; 146 (3): 726–735.
- Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J. Clin. Investig. 2005; 115 (5): 1343–1351.
- Muir K., Hazim A., He Y., et al. Proteomic and lipidomic signatures of lipid metabolism in NASH-associated hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 2013; 73 (15): 4722–4731.
- Rasineni K., Casey C.A. Molecular mechanism of alcoholic fatty liver. Ind. J. Pharmacol. 2012; 44 (3): 299–303.
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Ассоциации функциональных параметров эритроцитов со структурой их мембран у мужчин г. Новосибирска с атерогенными дислипидемиями и алкогольным поражением печени. Атеросклероз. 2017; 13 (3): 5–13.
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Особенности липидомического профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с жировой болезнью печени. Атеросклероз. 2020; 16 (2): 16–33.



21. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. *Атеросклероз*. 2022; 18 (4): 362–380.
22. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Уровни жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов могут быть использованы как биомаркеры для оценки тяжести НАЖБП. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 191 (7): 12–22.
23. 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.
24. 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.
25. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185 (1): 4–52.
26. Khang A.R., Lee H.W., Yi D.W., et al. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea national health and nutrition examination survey 2010–2011. *Diabet. Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 181–190.
27. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 6 (2).
28. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster World Health Organization. World Health Organization, 2000
29. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr.* 2002; 5 (6A): 865–871.
30. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., et al. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014; 147 (2): 377–384.
31. 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.
32. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001; 45: 5–32.
33. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40 (10): 1209–22.
34. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (30): 3361–3373.
35. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Practice Guidelines*. *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388–1402.
36. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26 (2): 128–141.
37. Sozio M., Crabb D.W. Alcohol and lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 295 (1): E10–16.
38. Katan M.B., van Birgelen A., Deslypere J.P., et al. Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids. *Ann. Nutr. Metab.* 1991; 35 (5): 249–252.
39. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. *Атеросклероз*. 2022; 18 (4): 362–380.
40. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В. и др. Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза. *Медицинский совет*. 2023; 17 (18): 146–158.
41. Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 350–368.
42. Guo R., Chen L., Zhu J., et al. Monounsaturated fatty acid-enriched olive oil exacerbates chronic alcohol-induced hepatic steatosis and liver injury in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2023; 14 (3): 1573–1583.
43. Saraswathi V., Kumar N., Gopal T., et al. Lauric acid versus palmitic acid: effects on adipose tissue inflammation, insulin resistance, and non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *Biology (Basel)*. 2020; 9 (11): 346.
44. 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.
45. Jenkins B., West J.A., Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (c15:0) and heptadecanoic acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*. 2015; 20 (2): 2425–2444.
46. Khaw K.T., Friesen M.D., Riboli E., et al. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med.* 2012; 9 (7): e1001255.
47. Forouhi N.G., Koulman A., Sharp S.J., et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (10): 810–818.
48. Shapiro H., Tehilla M., Attal-Singer J., et al. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Nutr.* 2011; 30 (1): 6–19.



49. Lakshman M.R. Some novel insights into the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Alcohol*. 2004; 34 (1): 45–48.
50. 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. *Prostagl. Leukot. Ess. Fatty Acids*. 2013; 88 (5): 347–353.
51. 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.
52. 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.
53. Sekiya M., Yahagi N., Matsuzaka T., et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology*. 2003; 38 (6): 1529–1539.
54. Sachan D.S., Yatim A.M., Daily J.W. Comparative effects of dietary corn oil, safflower oil, fish oil and palm oil on metabolism of ethanol and carnitine in the rat. *J. Am. Coll. Nutr*. 2002; 21 (3): 233–238.
55. 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.
56. Warner D.R., Liu H., Miller M.E., et al. Dietary linoleic acid and its oxidized metabolites exacerbate liver injury caused by ethanol via induction of hepatic proinflammatory response in mice. *Am. J. Pathol*. 2017; 187 (10): 2232–2245.
57. Zhang W., Zhong W., Sun Q., et al. Hepatic overproduction of 13-HODE due to ALOX15 upregulation contributes to alcohol-induced liver injury in mice. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 8976.

Fatty Acids of Erythrocyte Membranes in the Differentiation of Patients with Fatty Liver Disease of Alcoholic, Non-Alcoholic and Mixed Genesis

M.V. Kruchinina, PhD^{1,2}, M.F. Osipenko, PhD, Prof.², M.V. Parulikova¹, E.V. Kruchinina²

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 study: to study the possibilities of using fatty acids of erythrocyte membranes in differentiating patients with fatty liver disease of alcoholic, non-alcoholic and mixed genesis (metabolic + alcohol).

Material and methods. 38 men (average age 47.5 ± 2.9 years) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); 31 men with alcoholic fatty liver disease (AFLD) (45.1 ± 3.1 years) and 30 men (48.2 ± 3.2 years) with fatty liver disease of mixed genesis (metabolic + alcoholic) were examined. The degree of fibrosis in the groups did not exceed grade I. The composition and levels of the fatty acids (FA) of erythrocyte membranes were studied using gas chromatography/mass spectrometry, a system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA). Results. The levels of elaidic, 9-palmitoleic, eicosapentaenoic fatty acids were higher ($p = 0.041–0.058$), and the content of margaric, stearic and alpha-linolenic acids ($p = 0.043–0.05$) were lower in alcoholic genesis compared with non-alcoholic. The use of a panel of fatty acids – C18:1;t9, C17:0, C18:0, C18:3 n-3, C16:1;9, C20:5 n-3 – provided high diagnostic accuracy with an AUC of 0.914, sensitivity of 81%, specificity of 93% when distinguishing NAFLD from AFLD. It was found that the total content of unsaturated, monounsaturated, levels of arachidonic (n-6), oleic, eicosapentaenoic (n-3), palmitoleic, elaidic, the total content of two n-3 PUFA – eicosapentaenoic and docosahexaenoic in patients with mixed-genesis fatty liver disease were statistically significantly higher, and the levels of stearic, the total content of saturated, arachidonic and the ratios of saturated FA/unsaturated FA, saturated FA/polyunsaturated FA were lower than in patients with non-alcoholic fatty liver disease ($p = 0.00004–0.04$). In patients with fatty liver disease of mixed genesis, the total content of monounsaturated FA, especially oleic and palmitoleic, linoleic (n-6) and saturated lauric, were significantly higher, and the levels of saturated FA arachidonic, stearic, SFA/USFA, SFA/PUFA ratios were lower than in AFLD ($p = 0.0009–0.06$).

Conclusion. The revealed differences in the levels of fatty acids of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of various origins are probably associated with the main etiological factor and can be used to develop new diagnostic methods and targets for therapy.

Keywords: fatty liver disease, alcoholic, non-alcoholic, mixed genesis, fatty acids, erythrocyte membranes



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Краснодар

² Научно-
исследовательский
институт – Краевая
клиническая больница
№ 1 им. профессора
С.В. Очаповского,
Краснодар

³ Казанский
федеральный
университет

⁴ Республиканская
клиническая больница,
Казань

Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с соевым энтеральным раствором) у пациентов с язвенным колитом

М.С. Яковенко, к.м.н.^{1,2}, А.И. Демина¹, А.Д. Гайдарь¹, Н.Н. Демина¹,
Р.А. Зефирова, к.м.н.^{3,4}

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Яковенко, eg12@bk.ru

Для цитирования: Яковенко М.С., Демина А.И., Гайдарь А.Д. и др. Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с соевым энтеральным раствором) у пациентов с язвенным колитом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 42–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-42-52

Цель – оценка влияния использования модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) в сочетании с соевым энтеральным раствором (СЭР)) на эффективность лечения пациентов со среднетяжелым течением язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. Проведено сравнительное клиническое исследование с активным воздействием на наблюдаемую группу. В исследовании приняли участие мужчины и женщины со среднетяжелой атакой ЯК без тяжелой сопутствующей патологии и признаков реактивации оппортунистической инфекции. Методом сплошной выборки было отобрано 45 пациентов в возрасте $32 \pm 7,5$ лет, проходивших стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского по поводу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В зависимости от выбранной стратегии лечения все пациенты были разделены на три группы: в первую вошли пациенты, которые в дополнение к базисной терапии ВЗК получали VERIS (пектин + инулин) ($n = 15$), во вторую – пациенты, получавшие только базисную терапию ($n = 15$), в третью – пациенты, которые в дополнение к основной терапии получали комбинацию VERIS (пектин + инулин) + СЭР ($n = 15$). В группах проводили сравнительную оценку объема поражения, симптомов заболевания, таких как боль, лихорадка, тенезмы, частоты стула и наличия примеси крови в нем, а также результатов лабораторных исследований, включающих в себя данные общего анализа крови, скорости оседания эритроцитов, определение С-реактивного белка, электролитного состава крови, азотистых шлаков и печеночных трансаминаз, альбумина и показателей электролитного обмена (K, Na, Cl). Также проводили оценку динамики вышеописанных показателей в каждой из групп на трех этапах наблюдения: исходно, на пятый и 10-й дни лечения. Помимо перечисленных параметров в обеих группах оценивали длительность госпитализации в койко-днях, уровень качества жизни (опросник IBDQ), степень психоэмоциональных нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS.

Результаты. Установлено, что при включении в базисную терапию комбинации VERIS (пектин + инулин) в сочетании с соевым энтеральным раствором выявлено снижение активности системного воспалительного ответа, что проявлялось положительной динамикой лейкоцитоза, уменьшением среднего показателя скорости оседания эритроцитов, повышением уровня гемоглобина.



Также отмечено статистически значимое снижение маркеров цитолиза (снижение печеночных трансаминаз) и показателей катаболизма, что отражалось в виде снижения уровня азотистых шлаков. Следует отметить, что в период исследования нежелательных побочных явлений и аллергических реакций не зарегистрировано. Выявленное при этом снижение сроков госпитализации пациентов группы, получавшей VERIS (пектин + инулин) + СЭР, повышение приверженности к терапии вследствие повышения качества жизни в связи с быстрым регрессом симптоматики могут быть расценены как значимые показатели эффективности проводимой терапии. Вышеперечисленные полученные нами результаты свидетельствуют о модифицирующем действии комплекса энтеропротективных препаратов на стандартную базовую терапию язвенного колита.

Заключение. Добавление к стандартной терапии пациентов со среднетяжелым течением язвенного колита энтеропротективной комбинации VERIS (пектин + инулин) в сочетании с солевым энтеральным раствором повышает эффективность результатов лечения благодаря снижению воспалительного процесса, явлений цитолиза, катаболизма и, как следствие, приводит к уменьшению сроков госпитализации, повышению качества жизни. Все вышеперечисленное позволяет считать данную комбинацию препаратов с функцией энтеропротекции VERIS (пектин + инулин) + СЭР перспективным способом модификации базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника благодаря компенсации кишечной недостаточности в период лечения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, пектин, инулин, солевой энтеральный раствор, функция почек, функция печени, системная воспалительная реакция, интестинальная недостаточность, энтеропротекция

Введение

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с язвенно-деструктивными процессами в ней [1, 2].

Этиология заболевания остается объектом дальнейшего изучения. На сегодняшний момент существует концепция, согласно которой заболевание развивается в результате сочетания различных факторов: генетической предрасположенности, дефектов иммунной системы, нарушения микробиома и влияния факторов окружающей среды [2, 3]. Проведенный в 2022 г. метаанализ 19 исследований о диетических различиях воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) продемонстрировал влияние характера питания на развитие ВЗК [4].

Данные о частоте ЯК в Российской Федерации достаточно ограничены, что обусловлено отсутствием национального регистра, сложностями диагностики. Существует несколько региональных исследований, где рассматривается вопрос заболеваемости [5]. В 2020 г. этот показатель составил 4,1 на 100 тыс. населения [5]. Из числа всех госпитализаций по поводу ВЗК наибольший прирост наблюдается среди больных именно с ЯК: с 2012 по 2015 г. на 31,7% [5].

Проблема лечения ЯК весьма актуальна на сегодняшний день, так как занимает одно из главных мест по тяжести течения и частоте осложнений, приводящих к инвалидизации, а также по необходимости оперативного лечения [6]. Пик заболеваемости приходится на молодую и трудоспособную возрастную группу – 20–35 лет [3, 7].

Клинические проявления заболевания включают в себя типичные кишечные симптомы: диарею, кровь в стуле и тенезмы [1, 2, 5]. Помимо данной классической триады у пациентов наблюдаются признаки эндотоксемии, метаболические нарушения и внекишечные расстройства [8–10]. Системное воспаление проявляется симптомами общей интоксикации, лихорадкой, анемией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитозом и т.д. [2]. Метаболические нарушения занимают особое место в развитии осложнений естественного течения ЯК. В результате частой диареи, явлений интестинальной недостаточности и токсемии возникает обезвоживание организма, потеря электролитов, витаминов и белка, что приводит к тяжелым последствиям, зачастую требующим хирургических мер [5].

Отсутствие единого взгляда на этиологию заболевания, несмотря на многолетнее изучение ЯК, поздняя диагностика и сложность реализации стандартных схем лечения объясняют актуальность данной темы [8]. Кроме того, одной из наиболее серьезных проблем, препятствующих своевременному и полноценному лечению больных ЯК, является отсутствие приверженности самих пациентов к лечению, что было продемонстрировано в исследовании INTENT [11]. Пациентам, преимущественно молодого возраста, трудно осознать необходимость выполнять назначения врачей, примириться со знанием о своем тяжелом заболевании, поэтому чрезвычайно актуальным остается поиск путей облегчения терапии, ускорения получения положительного результата,



что не только отражается на успешности лечения, но и служит цели повышения мотивации.

Исходя из последних клинических рекомендаций, к препаратам базисной терапии относятся препараты производного 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) (месалазин), глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры [1, 12]. Данные препараты имеют большой список побочных нежелательных явлений со стороны различных органов и систем, таких как реактивация оппортунистических инфекций, лейкопения, что зачастую служит причиной низкой приверженности пациентов к лечению, а во многих случаях и отказа от дальнейшего лечения [13, 14]. По данным разных авторов, уровень приверженности пациентов к лечению ЯК варьирует от 25 до 75%, что обусловлено субъективностью проводимых оценок и отсутствием универсальных методик оценки этого показателя [13]. По данным исследования, проведенного в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова, при ответе на прямой вопрос о том, принимают ли пациенты препараты согласно рекомендациям лечащего врача, менее 50% ответили положительно [14]. По результатам данного исследования, среди пациентов с ЯК около 60% имеют низкую приверженность терапии (НПТ). Среди основных причин НПТ особое место занимают тревожно-депрессивные расстройства [15]. При исследовании на базе гастроэнтерологического и хирургического отделений Клинической медико-санитарной части № 1, отделения колопроктологии Государственной клинической больницы № 2 (г. Пермь) субклиническая и клинически выраженная тревога была выявлена у 65% пациентов с ЯК [16]. Важно помнить, что психоэмоциональные расстройства и соматическая патология имеют двусторонние влияния – взаимно провоцируют обострения и утяжеляют их течение [16]. Главными триггерными факторами в развитии тревожных и депрессивных расстройств являлись степень активности заболевания, длительность анамнеза, протяженность поражения, относительно медленное развитие положительного эффекта проводимого лечения или вовсе его отсутствие [15]. Исходя из вышесказанного, становится понятно, что крайне важно воздействовать на причинные факторы развития психоэмоциональных расстройств, которые в свою очередь приводят к утяжелению течения заболевания и НПТ.

Все это значительно снижает качество жизни пациентов, способствует прогрессированию заболевания, инвалидизации, повышению частоты оперативных вмешательств, частоты госпитализаций, а следовательно, увеличению финансовых затрат, что служит причиной поиска методов оптимизации лечения [8–9, 12, 17].

Остается актуальным вопрос поиска энтеропротективных препаратов для коррекции синдрома интестинальной недостаточности, который является одним из ключевых звеньев патогенеза развития всех клинических проявлений ЯК [18].

На данный момент хорошо известен препарат VERIS, производимый ООО «Внешпромфарм» (Рос-

сийская Федерация), содержащий в своем составе пектин и инулин. Пектины привлекают особое внимание исследователей благодаря пребиотическому, гипохолестеринемическому, антиатерогенному, антиканцерогенному и противоаллергическому эффектам [19–22]. Одним из механизмов развития ЯК является нарушение микробиоты кишечника, индуцируемое различными агентами окружающей среды у генетически восприимчивых людей. Было продемонстрировано, что пектин значительно стимулирует рост *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и *Faecalibaculum* spp. и метаболизируется до короткоцепочечных жирных кислот, что снижает значение pH в кишечнике [23]. Результаты другого исследования показали, что введение пектина облегчило течение колита, что может быть связано с увеличением разнообразия кишечной микробиоты [24]. Пектин является природным биополимером полигалактуроновой кислоты и известен в том числе как бактерицидный энтеросорбент [21, 25]. Данный эффект был изучен на мышах с экспериментальным тетрахлаорметановым гепатитом. Результаты показали, что пектин оказывает нормализующий эффект на показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови животных с токсическим гепатитом [26].

Инулин представляет собой цепной полисахарид. Из-за его большой молекулярной массы и сильной гидрофильности вязкие волокна могут растворяться в воде, а также образовывать студенистую структуру, которая может ингибировать всасывание глюкозы и липидов в кишечнике [27]. Инулин известен своим противовирусным и противомикробным эффектами, реализуемыми благодаря активной колонизации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пробиотическими микроорганизмами, активно потребляющими инулин, проявляющими антагонизм в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий и вирусов, таким образом повышая устойчивость пищеварительной системы к ним [20].

Солевой энтеральный раствор (СЭР) был разработан в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, производится ООО «Внешпромфарм» (Российская Федерация). Применение СЭР способствует более быстрому восстановлению моторно-эвакуаторной и всасывающей функций кишечника [28, 29]. В некоторых исследованиях отмечено сокращение количества гнойно-септических осложнений и предотвращение развития полиорганной недостаточности при раннем применении СЭР в комплексной терапии острых форм панкреатита [30]. Однако важно заметить, что и при ЯК также встает вопрос ранней реабилитации моторно-эвакуаторной, секреторной и адсорбирующей функций кишки, которые значительно снижены по причине выраженной эндотоксемии, воспалительных процессов в слизистой оболочке и метаболических нарушений в период высокой активности заболевания [1].

Цель исследования – оценка влияния использования модифицирующей терапии (комплекса VERIS в соче-



тании с СЭР) на эффективность лечения пациентов со среднетяжелым течением язвенного колита.

Материал и методы

Проведено сравнительное клиническое исследование с активным воздействием на наблюдаемую группу. Методом сплошной выборки было отобрано 45 пациентов в возрасте $32 \pm 7,5$ лет, проходивших стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы № 1 (НИИ-ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского (Краснодар)) по поводу ЯК. В зависимости от выбранной стратегии лечения все пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли пациенты, которые в дополнение к базисной терапии ВЗК получали VERIS ($n = 15$), во вторую группу – пациенты, получавшие только базисную терапию ($n = 15$), в третью группу – пациенты, которые в дополнение к основной терапии получали комбинацию VERIS + СЭР ($n = 15$). В группах проводили сравнительную оценку объема поражения, результатов лабораторных исследований, включавших в себя данные общего анализа крови, СОЭ, СРБ, электролитного состава крови, азотистых шлаков и печеночных трансаминаз, альбумина. Также была проведена оценка динамики вышеописанных показателей в каждой из групп на трех этапах наблюдения: исходно, на пятый и 10-й дни лечения. Помимо перечисленных параметров в обеих группах оценивали длительность госпитализации в койко-днях, уровень качества жизни (опросник IBDQ), степень психоэмоциональных нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS. Для анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics 27 (IBM, США).

Проверку на нормальность распределения проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные с нормальным распределением представляли в виде среднего значения (M) со стандартным отклонением (SD), вариабельность центральных тенденций выражали в виде 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), для графического представления данных использовали bar chart. При несоответствии выборок нормальному распределению для представления количественных данных использовали медианы (Me) с интерквартильным размахом (Q1–Q3), в качестве метода графического представления применяли box plot.

Для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в трех независимых группах использовали критерий Краскела – Уоллиса. Для сравнения количественных данных с нормальным распределением в трех группах пациентов был применен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

При сравнении количественных данных, имеющих нормальное распределение, в трех связанных выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVARM). Для анализа же количественных данных с распреде-

лением, отличным от нормального, в трех связанных выборках был применен критерий Фрийдмана.

Наиболее выраженная динамика по количественным показателям отмечалась у всех пациентов к 10-му дню наблюдения, поэтому с целью оценки размера эффекта использовали разницу между количественными переменными в каждой из групп в крайних точках исследования, оценку проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVARM).

Для анализа номинальных признаков в трех независимых группах использовали многопольные таблицы сопряженности. Для сравнения номинальных признаков в трех связанных совокупностях был применен критерий Кохрена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование пациентов с ЯК проведено в гастроэнтерологическом отделении НИИ-ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского в период 2022–2023 гг.

Критерии включения для основной группы:

- 1) наличие диагноза «язвенный колит»;
- 2) среднетяжелое течение данной атаки ЯК (индекс Маю – 6–9 баллов).

Критерии невключения для основной группы:

- 1) полная или частичная кишечная непроходимость обтурационного генеза (опухоли кишечника, рубцовое сужение кишки, сдавление кишки извне и др.);
- 2) желудочно-кишечные кровотечения;
- 3) беременность;
- 4) перфорация полого органа ЖКТ;
- 5) острый аппендицит и другая патология, требующая неотложного хирургического вмешательства;
- 6) желче- и мочекаменная болезнь;
- 7) наличие у пациента любых декомпенсированных заболеваний;
- 8) аллергия на компоненты VERIS;
- 9) антикоагулянтная терапия;
- 10) отказ от лечения.

Из исследования могли быть исключены больные с нежелательными явлениями, препятствующими продолжению терапии; из-за отказа пациента/его законных представителей от участия в клинической апробации; в случае необходимости хирургического лечения или иных патологических состояний или обострений сопутствующей патологии.

Критерии включения для контрольной группы:

- 1) наличие диагноза «язвенный колит»;
- 2) среднетяжелое течение данной атаки ЯК (индекс Маю – 6–9 баллов).

Критерии невключения для контрольной группы:

- 1) полная или частичная кишечная непроходимость обтурационного генеза (опухоли кишечника, рубцовое сужение кишки, сдавление кишки извне и др.);
- 2) желудочно-кишечные кровотечения;
- 3) беременность;
- 4) перфорация полого органа ЖКТ;
- 5) острый аппендицит и другая патология, требующая неотложного хирургического вмешательства;
- 6) желче- и мочекаменная болезнь;



Таблица 1. Распространенность поражения в сформированных группах

Показатель	Стандартная терапия + VERIS, абс. (%)	Стандартная терапия, абс. (%)	Стандартная терапия + VERIS + СЭР, абс. (%)	p	V
Тотальное поражение (25–55,6%)	9 (60,0)	9 (60,0)	7 (46,7)	0,804	0,126
Субтотальное поражение (1–2,2%)	0	0	1 (6,7)	1,0	0,213
Левостороннее поражение (18–40,0%)	6 (40,0)	5 (33,3)	7 (46,7)	0,927	0,111
Дистальное поражение (1–2,2%)	0	1 (6,7)	0	1,0	0,213

7) наличие у пациента любых декомпенсированных заболеваний;

8) антикоагулянтная терапия;

9) отказ от лечения.

Среднетяжелой атакой ЯК считали согласно индексу активности ЯК (индекс Mayo) 6–9 баллов [1]. Степень протяженности поражения кишки оценивали по Монреальской классификации, в том числе проктит, левосторонний колит и тотальный колит (включая субтотальный колит, а также тотальный с ЯК с ретроградным илеитом) [1].

Оценку тяжести ЯК проводили лечащие врачи клиники при опросе пациентов и оценке параметров ректального кровотечения, эндоскопического состояния слизистой во время пребывания в стационаре при включении в исследование.

При сравнительной оценке распространенности поражения все три группы пациентов были сопоставимы: значение p составило 0,804 для тотального поражения; 1,0 – для субтотального; 0,927 – для левостороннего и 1,0 – для дистального. Полученные результаты сгруппированы в табл. 1.

Также в работе использовали следующие шкалы:

1) госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) – по сумме набранных баллов оценивали наличие/выраженность нарушений настроения: ≤ 7 баллов – отсутствие патологии, 8–10 баллов – пограничное расстройство, 11–15 баллов – клинически значимое состояние депрессии и/или тревоги, ≥ 16 баллов – психическое расстройство;

2) специфический опросник для больных ВЗК – IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) [31]. Максимальное значение для кишечных симптомов составляет 70 баллов, для системных и социальных проявлений – 35 баллов, для эмоционального статуса – 84 балла.

Информированное согласие на участие в клинической апробации подписывали пациенты, непосредственно участвовавшие в исследовании. При формировании базы исследования данные пациентов, участвовавших в клинической апробации, а также данные контрольной группы деперсонализировали.

Результаты

В исследование были включены мужчины и женщины ($n=45$, средний возраст – $32 \pm 7,5$ лет) со среднетяжелой атакой язвенного колита без тяжелой сопутствующей патологии и признаков реактивации оппортунистической инфекции.

Пациенты основной группы были сопоставимы по полу, наследственности, аллергоанамнезу, возрасту и степени тяжести заболевания.

Пациенты получали стандартную терапию, включающую месалазин в стандартной дозировке перорально 4 г в сутки, преднизолон 1,5 г на кг массы тела, согласно действующим Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита [1].

Уровень лейкоцитов исходно среди пациентов трех групп был сопоставим ($p=0,204$). На пятый и 10-й дни по уровню лейкоцитов были получены статистически значимые различия, значение p составило 0,018 и 0,004 соответственно. На 10-й день лечения наименьший показатель числа лейкоцитов отмечался в группе пациентов, получавших VERIS: данный показатель в первой группе пациентов составил $6,65 \pm 1,31 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 5,92–7,37) и был достоверно ниже как в сравнении с пациентами, не получавшими VERIS ($p=0,019$), так и с пациентами, получавшими VERIS + СЭР ($p=0,023$), у которых уровень лейкоцитов составил в среднем $8,06 \pm 1,54 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 7,2–8,91) и $9,07 \pm 1,46 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 8,26–9,88) соответственно. При этом среди пациентов, получавших VERIS + СЭР, было отмечено статистически значимое снижение данного показателя на всех этапах наблюдения. В группе пациентов, получавших VERIS + СЭР, уровень лейкоцитов к 10-му дню снизился в среднем на $1,15 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в группе пациентов, не получавших VERIS, уровень лейкоцитов к 10-му дню снизился только на $0,68 \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, можно отметить, что наиболее выраженное снижение уровня лейкоцитов отмечалось при сочетанном применении VERIS + СЭР.

При сравнении уровня гемоглобина между исследуемыми группами на первый, пятый и 10-й дни наблюдения статистически значимых различий выявлено не было, значение p составило 0,120; 0,373 и 0,332 соответственно. При этом статистически значимое увеличение уровня гемоглобина при сравнении каждого последующего этапа с предыдущим отмечалось во всех исследуемых группах ($p < 0,001$ для всех групп): в первой группе пациентов гемоглобин увеличился на 13,5 г/л, во второй – на 14,52 г/л, в третьей – отмечался наибольший рост, который составил 17,13 г/л. Показатели гемоглобина приведены в табл. 2.

На первый и пятый дни лечения уровень СОЭ среди пациентов трех исследуемых групп был сопоставим, значение p составило 0,316 и 0,649 соответственно. Полученные данные на 10-й день терапии по уровню СОЭ представлены в табл. 3.



Таблица 2. Показатели гемоглобина по группам пациентов со среднетяжелой атакой ЯК

Показатель	Стандартная терапия + VERIS (n = 15)	Стандартная терапия (n = 15)	Стандартная терапия + VERIS + СЭР (n = 15)
Гемоглобин, г/л первый день	104,6 ± 13,43 (95% ДИ 97,16–112,04)	99,07 ± 11,16 (95% ДИ 92,88–105,25)	95,55 ± 10,75 (95% ДИ 89,6–101,5)
Гемоглобин, г/л пятый день	113,1 ± 12,79 (95% ДИ 104,23–118,4)	107,93 ± 11,05 (95% ДИ 101,81–114,05)	105,31 ± 10,9 (95% ДИ 99,27–111,34)
Гемоглобин, г/л 10-й день	118,1 ± 11,97 (95% ДИ 111,47–124,73)	113,59 ± 8,44 (95% ДИ 108,92–118,26)	112,67 ± 11,02 (95% ДИ 106,57–118,78)

Таблица 3. Показатели СОЭ по группам пациентов со среднетяжелой атакой ЯК на 10-й день терапии

Показатель	Стандартная терапия + VERIS (n = 15)	Стандартная терапия (n = 15)	Стандартная терапия + VERIS + СЭР (n = 15)
СОЭ, мм/ч	9,71 ± 3,51 (95% ДИ 7,76–11,65)	11,2 ± 3,45 (95% ДИ 9,29–13,11)	8,56 ± 1,8 (95% ДИ 7,57–9,56)

Таблица 4. Показатели АЛТ по группам пациентов со среднетяжелой атакой ЯК на 10-й день терапии

Показатель	Стандартная терапия + VERIS (n = 15)	Стандартная терапия (n = 15)	Стандартная терапия + VERIS + СЭР (n = 15)
АЛТ, ед/л	14,62 ± 6,32 (95% ДИ 11,12–18,12)	23,67 ± 9,15 (95% ДИ 18,6–28,74)	10,75 ± 4,13 (95% ДИ 8,47–13,04)

При сравнении групп попарно было установлено, что уровень СОЭ в группе пациентов, получавших VERIS + СЭР, был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами, не получавшими VERIS ($p = 0,040$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение комбинации VERIS + СЭР способствует лучшему снижению активности воспалительного процесса в сравнении со стратегией лечения без применения VERIS. При оценке динамики СОЭ в каждой из групп на первый, пятый и 10-й дни терапии было установлено статистически значимое снижение данного показателя на каждом последующем этапе в сравнении с предыдущими ($p < 0,001$ на всех этапах среди пациентов всех трех групп), при этом СОЭ в первой группе пациентов снизилась на 9,86 мм/ч, во второй – на 10,07 мм/ч, в третьей было отмечено наиболее значимое снижение, составившее 13,67 мм/ч.

При сравнительной оценке уровня альбумина между тремя исследуемыми группами было установлено, что он был статистически значимо ниже среди пациентов, получавших VERIS + СЭР, в сравнении с пациентами, получавшими VERIS, на всех трех этапах наблюдения ($p < 0,001$ для первого, пятого и 10-го дней). На 10-й день лечения уровень альбумина в группе пациентов, не получавших VERIS, был значимо ниже в сравнении с пациентами, получавшими VERIS ($p = 0,013$). При оценке динамики уровня альбумина во второй и третьей группах отмечалось статистически значимое увеличение на каждом из этапов в сравнении с предыдущим, в первой группе пациентов уровень альбумина на 10-й день лечения был статистически значимо выше в сравнении как с первым ($p < 0,001$), так и с пятым днем терапии ($p < 0,001$), при этом уровни альбумина на первый и пятый дни лечения были сопоставимы ($p = 0,109$).

При сравнительной оценке уровня аспаратамино-трансферазы (АСТ) в первый, пятый и 10-й дни лече-

ния статистически значимых различий между исследуемыми группами установлено не было, значение p составило 0,321; 0,415 и 0,714 соответственно. При этом статистически значимое снижение уровня АСТ отмечалось в каждой из групп при оценке динамики данного показателя на трех этапах наблюдения, значение p составило 0,014 для первой группы пациентов, 0,009 – для второй и $< 0,001$ – для третьей. Уровень АСТ в первой группе пациентов снизился на 11,49 Ед/л, во второй – на 5,87 Ед/л, в третьей – на 15,83 Ед/л.

Уровень АЛТ в первый день лечения в трех группах пациентов был сопоставим ($p = 0,411$). На пятый день терапии между исследуемыми группами пациентов были установлены статистически значимые различия ($p = 0,020$): в группе пациентов, получавших VERIS, уровень АЛТ составил 18,7 Ед/л ($Q1 = 15,5$; $Q3 = 25,4$); в группе пациентов, не принимавших VERIS, – 27,0 Ед/л ($Q1 = 19,0$; $Q3 = 30,5$); в группе пациентов, принимавших VERIS + СЭР, – 15,6 Ед/л ($Q1 = 14,85$; $Q3 = 20,25$). При сравнении групп попарно уровень АЛТ в группе пациентов, получавших VERIS + СЭР, был достоверно ниже в сравнении с группой пациентов, не получавших VERIS ($p = 0,016$). На 10-й день лечения также были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), данные приведены в табл. 4. При попарных сравнениях было установлено, что уровень АЛТ в группе пациентов, не получавших VERIS, был достоверно выше как в сравнении с пациентами, получавшими VERIS ($p = 0,002$), так и с пациентами, получавшими комбинацию VERIS + СЭР ($p < 0,001$). При этом на 10-й день наблюдения уровень АЛТ был наименьшим в группе пациентов, получавших сочетание VERIS + СЭР, при исходно сопоставимых значениях, что свидетельствует в пользу эффективности данной комбинации для снижения выраженности цитолиза у пациентов, страдающих ВЗК. Уровень АЛТ к 10-му дню лечения в третьей



Таблица 5. Показатели уровня калия у групп пациентов со среднетяжелой атакой ЯК

Показатель	Стандартная терапия + VERIS (n = 15)	Стандартная терапия (n = 15)	Стандартная терапия + VERIS + СЭР (n = 15)
Калий, ммоль/л первый день	3,81 ± 0,44 (95% ДИ 3,57–4,06)	4,38 ± 0,77 (95% ДИ 3,95–4,8)	3,2 ± 0,15 (95% ДИ 3,11–3,29)
Калий, ммоль/л пятый день	4,5 (4,0–4,7)	4,5 (3,98–4,99)	3,8 (3,58–3,94)
Калий, ммоль/л 10-й день	4,5 (4,23–5,05)	4,8 (4,52–5,11)	4,92 (4,85–5,0)

группе пациентов снизился на 13,81 Ед/л, во второй – на 9,04 Ед/л, в первой – только на 5,13 Ед/л.

При оценке уровня калия между тремя исследуемыми группами статистически значимые различия были установлены на первый и пятый дни терапии ($p < 0,001$), к 10-му дню уровень калия у пациентов трех групп был сопоставим ($p = 0,384$) (табл. 5).

В соответствии с полученными данными в группе пациентов, принимавших VERIS + СЭР, отмечался значимый рост уровня калия, который нивелировал имеющиеся более низкие исходные значения по данному электролиту. При оценке уровня калия на трех этапах наблюдения статистически значимая динамика отмечалась в группе пациентов, принимавших как VERIS ($p = 0,002$) (прирост составил 0,77 ммоль/л), так и сочетание VERIS + СЭР ($p < 0,001$) (прирост был существенно выше и составил 1,67 ммоль/л). В группе пациентов, не принимавших VERIS, статистически значимой динамики по уровню калия установлено не было ($p = 0,158$).

По результатам исследования в день госпитализации, уровень натрия среди пациентов трех групп имел статистически значимые различия ($p = 0,031$): в группе больных, получавших VERIS, данный показатель составил $140,31 \pm 7,9$ ммоль/л (95% ДИ 135,93–144,68); в группе больных, не получавших VERIS, – $144,27 \pm 6,11$ ммоль/л (95% ДИ 140,88–147,65); в группе больных, получавших VERIS + СЭР, – $136,83 \pm 8,11$ ммоль/л (95% ДИ 132,34–141,32). При сравнении групп попарно было установлено, что уровень натрия исходно был статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших VERIS + СЭР, в сравнении с пациентами, не получавшими VERIS ($p = 0,024$). На пятый и 10-й дни наблюдения по уровню натрия среди пациентов трех групп статистически значимых различий выявлено не было, значение p составило 0,304 и 0,702 соответственно. В соответствии с полученными данными можно сделать вывод о том, что сочетание VERIS + СЭР способствует статистически значимому увеличению уровня натрия. При этом в каждой из исследуемых групп в динамике отмечалось статистически значимое увеличение натрия, значение p составило 0,007 для первой группы, 0,008 – для второй и третьей групп. Уровень натрия в первой группе пациентов вырос на 7,95 ммоль/л, во второй – на 5,51 ммоль/л, в третьей – на 11,85 ммоль/л. Уровень хлора среди пациентов всех групп на первый и пятый дни лечения был без статистически значимых различий, значение p составило 0,364

и 0,588 соответственно. На 10-й день лечения уровень хлора в группах распределился следующим образом: среди пациентов, получавших VERIS, его значение составило 101,0 ммоль/л ($Q1 = 101,0$; $Q3 = 104,0$); в группе пациентов, не получавших VERIS, – 102,0 ммоль/л ($Q1 = 101,0$; $Q3 = 104,25$); в группе пациентов, получавших VERIS + СЭР, – 107,2 ммоль/л ($Q1 = 105,1$; $Q3 = 110,15$). При сравнении групп попарно было установлено, что уровень хлора среди пациентов, получавших сочетание VERIS + СЭР, был достоверно выше как в сравнении с пациентами, получавшими VERIS ($p = 0,008$), так и с пациентами, не получавшими VERIS ($p = 0,008$). Следовательно, можно прийти к заключению, что комбинация VERIS + СЭР способствует значимому увеличению уровня хлора в сравнении как с применением только VERIS, так и без применения VERIS. Уровень кальция при госпитализации в группе пациентов, принимавших VERIS, составил $2,46 \pm 0,33$ ммоль/л (95% ДИ 2,28–2,64); в группе пациентов, не получавших VERIS, – $2,4 \pm 0,19$ ммоль/л (95% ДИ 2,3–2,5); в группе пациентов, принимавших VERIS + СЭР, – $2,17 \pm 0,11$ ммоль/л (95% ДИ 2,11–2,23). При сравнении групп попарно было установлено, что уровень кальция в группе пациентов, принимавших VERIS + СЭР, был достоверно ниже как в сравнении с пациентами, принимавшими VERIS ($p = 0,013$), так и с пациентами, не принимавшими VERIS ($p = 0,001$). На пятый и 10-й дни лечения статистически значимых различий по уровню кальция между исследуемыми группами выявлено не было, значение p составило 0,064 и 0,275 соответственно. Таким образом, можно отметить, что сочетание VERIS + СЭР способствует значимому увеличению уровня кальция крови.

Уровень креатинина на первый и пятый дни наблюдения в группе пациентов, не принимавших VERIS, был статистически значимо ниже в сравнении как с пациентами, получавшими только VERIS, так и с пациентами, получавшими комбинацию VERIS + СЭР. На 10-й день терапии по уровню креатинина все три группы пациентов были сопоставимы ($p = 0,185$). Таким образом, применение как VERIS, так и сочетания VERIS + СЭР позволяет значимо снизить уровень азотемии к 10-му дню лечения, что свидетельствует в пользу снижения выраженности катаболических реакций при режимах терапии, включающих выше-названные препараты. При оценке динамики уровня креатинина было отмечено статистически значимое



Таблица 6. Показатели уровня креатинина у групп пациентов со среднетяжелой атакой ЯК

Показатель	Стандартная терапия + VERIS (n = 15)	Стандартная терапия (n = 15)	Стандартная терапия + VERIS + СЭР (n = 15)
Креатинин, мкмоль/л первый день	92,53 ± 14,86 (95% ДИ 84,3–100,76)	74,87 ± 18,52 (95% ДИ 64,61–85,12)	100,36 ± 6,83 (95% ДИ 96,58–104,14)
Креатинин, мкмоль/л пятый день	88,08 ± 12,56 (95% ДИ 81,12–95,04)	71,2 ± 18,0 (95% ДИ 61,23–81,17)	85,41 ± 14,09 (95% ДИ 77,6–93,21)
Креатинин, мкмоль/л 10-й день	73,61 ± 13,97 (95% ДИ 65,87–81,34)	71,0 ± 12,88 (95% ДИ 63,87–78,13)	64,49 ± 14,24 (95% ДИ 56,6–72,38)

снижение данного показателя, данные приведены в табл. 6.

Анализ данных табл. 6 показывает, что уровень креатинина в третьей группе пациентов снизился более значимо – на 35,87 мкмоль/л, в то время как во второй группе – только на 18,93 мкмоль/л. В группе пациентов, не принимавших VERIS, статистически значимой динамики по уровню креатинина установлено не было ($p = 0,417$), что в очередной раз подтверждает более высокую эффективность терапии VERIS + СЭР для снижения выраженности дизэлектролитных нарушений и гиперкатаболических реакций при ВЗК.

При анализе полученных данных по шкале HADS признаки тревоги и/или депрессии выявлены практически у половины (46,6%) пациентов обследуемой группы. При этом психоэмоциональные нарушения присутствовали чаще в группах стандартной терапии, чем в группах стандартной терапии + VERIS и стандартной терапии + VERIS + СЭР (соответственно 60,0; 46,6 и 33,3%), различия статистически значимы при $p < 0,01$.

В результате анализа данных опросника IBDQ было выявлено более выраженное снижение качества жизни у пациентов на стандартной терапии, чем в группах стандартной терапии + VERIS и стандартной терапии + VERIS + СЭР. Пациенты, получавшие стандартную терапию + VERIS + СЭР, имели значимо более высокий уровень IBDQ по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию + VERIS и стандартную терапию (133,2 в сравнении с 110,7 в сравнении с 103,1; отношение шансов – 2,6 ($p < 0,05$)). При анализе длительности пребывания пациентов на стационарном лечении также отмечалось статистически значимое снижение срока госпитализации пациентов, получавших VERIS + СЭР, на 3,2 дня ($p < 0,02$). Длительность пребывания на стационарном лечении также является значимым фактором

оптимизации лечения пациентов с ВЗК, определяя не только эффективность проводимого лечения, но и экономическую целесообразность терапии.

Заключение

Применение в стандартной терапии комбинации препарата VERIS с СЭР у пациентов со среднетяжелым течением язвенного колита повышает эффективность лечения вследствие снижения воспалительного процесса, что можно наблюдать в виде статистически значимого снижения уровня лейкоцитов, СОЭ и прироста гемоглобина. Также данная комбинация оказывает влияние на процесс цитолиза, активно снижая АЛТ и АСТ. Отмечено положительное влияние на альбумин и электролитный баланс, что проявилось повышением показателей калия, натрия, хлора и кальция, потеря которых приводит к выраженным метаболическим нарушениям. Компенсация электролитных нарушений опосредованно приводила к снижению уровня азотистых шлаков и восстановлению функции почек у пациентов в исследовании. Данные положительные эффекты способствовали более быстрому снижению выраженности процессов гиперкатаболизма, мальдигестии и мальабсорбции, восстановлению функциональной активности кишки, регрессу симптомов и сокращению пребывания в стационаре, повышению качества жизни. Все вышеперечисленное позволяет считать данную комбинацию препаратов с функцией энтеропротекции VERIS (пектин + инулин) + СЭР перспективным способом модификации базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника путем компенсации кишечной недостаточности в период лечения. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Язвенный колит: клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1.
2. Язвенный колит: клинические рекомендации по диагностике и консервативному лечению (адаптированный вариант в схемах и алгоритмах). Под ред. Е.А. Белоусовой, Ю.А. Шельгиной. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021.
3. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Иськова И.А. и др. Язвенный колит: сравнительный обзор 3-го и 2-го Европейского консенсуса. Крымский терапевтический журнал. 2018; 1 (36): 16–26.



4. Zhao M., Feng R., Ben-Horin S., et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022; 55: 266–276.
5. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология.* 2020; 9 (2): 66–73.
6. Стилиди Е.И., Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Иськова И.А. Оценка распространенности клинических проявлений и вариантов лечения язвенного колита в Республике Крым. *Боткинские чтения: всероссийский терапевтический конгресс с международным участием.* СПб.: Человек и его здоровье, 2019.
7. Долгалев И.В. Язвенный колит: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. Томск: Изд-во СибГМУ, 2021.
8. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кашенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина.* 2015; 4: 48–72.
9. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Место месалазина в терапии язвенного колита. *Медицинский совет.* 2017; 15: 76–80.
10. Головенко О.В. Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита. *Лечащий врач.* 2022; 11 (25): 82–89.
11. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины.* 2021; 49 (7): 443–454.
12. Космачева Е.Д., Яковенко М.С., Юмукян К.А. Клинический случай течения язвенного колита у пациента с вирусным гепатитом С. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020; 1 (3): 95–102.
13. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011; 1: 21–27.
14. Парфенов А.И., Князев О.В., Бабаян А.Ф., Каграманова А.В. Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (12): 1419–1427.
15. Бабаян А.Ф., Фирсова Л.Д., Князев О.В. и др. Приверженность лечению и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (22): 26–32.
16. Третьякова Ю.И., Циммерман И.Я., Щекотов В.В. Психовегетативные нарушения у больных язвенным колитом. *Пермский медицинский журнал.* 2014; 31 (2): 6–12.
17. Андреев К.А., Горбенко А.В., Скирденко Ю.П. и др. Приверженность лечению больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (3): 120–128.
18. Симананков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20 (1): 121–278.
19. Тарасенко Н.А. Инулин и олигофруктоза: эффективность пребиотического волокна для кондитерской промышленности. *Фундаментальные исследования.* 2014; 9 (6): 1216–1219.
20. Сербаяева Э.Р., Якупова А.Б., Магасумова Ю.Р. и др. Инулин: природные источники, особенности метаболизма в растениях и практическое применение. *Биомика.* 2020; 12 (1): 57–79.
21. Павленко С.Г., Шевчук В.Ю. Экспериментальное профилактическое использование геля пектина против спайкообразования в брюшной полости. *Успехи современного естествознания.* 2009; 7: 80–81.
22. Оводова Р.Г., Головченко В.В., Попов С.В., Оводов Ю.С. Новейшие сведения о пектиновых полисахаридах. *Известия Коми научного центра УРО РАН.* 2010; 3: 37–45.
23. Mao G., Li S., Orfila C., et al. Depolymerized RG-I-enriched pectin from citrus segment membranes modulates gut microbiota, increases SCFA production, and promotes the growth of *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. and *Faecalibaculum* spp. *Food Funct.* 2019; 10: 7828–7843.
24. Beukema M., Akkerman R., Jermendi E., et al. Pectins that structurally differ in the distribution of methyl-esters attenuate *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2021; 65: 2100346.
25. Альмова И.Х., Берикетов А.С., Инарокова А.М., Сабанчиева Ж.Х. Опыт применения пектина при заболеваниях, связанных с вредными факторами производства. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014; 5 (2): 62–65.
26. Хотимченко Ю.С., Хасина Э.И., Ковалев В.В. и др. Эффективность пищевых некрахмальных полисахаридов при экспериментальном токсическом гепатите. *Вопросы питания.* 2000; 69 (1–2): 22–26.
27. McRorie J.W. Jr., McKeown N.M. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2017; 117: 251–264.
28. Лукьянец О.Б., Петрова М.В., Яковлева А.В., Шестопалов А.Е. Роль кишечного лаваж в нормализации функций желудочно-кишечного тракта у больных в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм.* 2022; 3 (3): 132–139.
29. Лечебно-профилактический комплекс при синдроме кишечной недостаточности на фоне инфицированного панкреонекроза: методические рекомендации № 81. М., 2022.

ТЕРСУС



lautus.care

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ СРЕДСТВ ПО УХОДУ ЗА ЛЕЖАЧИМИ ПАЦИЕНТАМИ



- **Облегчение** труда медперсонала
- **Эффективная** профилактика пролежней
- **Возможность** проведения «чистых» клизм
- **Комфорт** и гигиена пациента
- **Предотвращение** инфекций в ЛПУ и домашних условиях

ТЕРСУС – ЭТО СИСТЕМА
ДЛЯ ОТВЕДЕНИЯ И ГЕРМЕТИЗАЦИИ
ФЕКАЛЬНЫХ МАСС





30. Шавалиев Р.Ф., Миннуллин М.М., Зефилов Р.А. и др. Клиническая эффективность применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита. Республиканская клиническая больница. 2019; 9 (4): 254–260.
31. Ghosh S., Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. J. Crohn's Colitis. 2007; 1: 10–20.

Evaluation of the Effectiveness of Modifying Therapy (VERIS Complex (Pectin + Inulin) with Saline Enteral Solution) in Patients with Ulcerative Colitis

M.S. Yakovenko, PhD^{1,2}, A.I. Demina¹, A.D. Gaidar¹, N.N. Demin¹, R.A. Zephirov, PhD^{3,4}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar

² Region Clinical Hospital No. 1 – Research Institute named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar

³ Kazan Federal University

⁴ Republican Clinical Hospital, Kazan

Contact person: Maria S. Yakovenko, eg12@bk.ru

Purpose: to evaluate the effect of the use of modifying therapy (VERIS complex (Pectin + Inulin) in combination with saline enteral solution) on the effectiveness of treatment of patients with moderate ulcerative colitis (UC).

Material and methods. A comparative clinical study was conducted with active effects on the observed group. This study included men and women with a moderate attack of ulcerative colitis without severe concomitant pathology and signs of reactivation of an opportunistic infection. Using a continuous sampling method, 45 patients (n = 45) aged 32 ± 7.5 years were selected who were undergoing inpatient treatment in the gastroenterological department of the State Budgetary Healthcare Institution “Research Institute-KKB No. 1” named after Professor S.V. Ochapovsky regarding inflammatory bowel diseases (IBD). Depending on the chosen treatment strategy, all patients were divided into 3 groups: group 1 included patients who, in addition to basic therapy for IBD, received VERIS (pectin + inulin) (n = 15), group 2 included patients receiving only basic therapy (n = 15), the third group included patients who, in addition to the main therapy, received the combination of VERIS (pectin + inulin) + SER (n = 15). In the groups, a comparative assessment of the volume of the lesion, symptoms of the disease, such as pain, fever, tenesmus, stool frequency and the presence of blood in it, as well as the results of laboratory tests, including data from the blood flow rate, ESR, CRP, blood electrolyte composition, nitrogenous wastes, were carried out and liver transaminases, albumin and indicators of electrolyte metabolism (K, Na, Cl). The dynamics of the above-described indicators in each of the groups was also assessed at 3 stages of observation: initially, on the 5th and 10th day of treatment. In addition to the listed parameters, in both groups the duration of hospitalization in bed days, the level of quality of life (IBDQ questionnaire), and the degree of psycho-emotional disorders according to the HADS hospital anxiety and depression scale were assessed.

Results. It was found that when the combination VERIS (Pectin + Inulin) was included in the basic therapy in combination with saline enteral solution, a decrease in the activity of the systemic inflammatory process was revealed, which was manifested by positive dynamics of leukocytosis, a decrease in the average erythrocyte sedimentation rate, and an increase in hemoglobin levels. A statistically significant decrease in cytotoxicity markers (decrease in liver transaminases) and catabolism indicators was also noted, which was reflected in the form of a decrease in the level of nitrogenous wastes. It should be noted that no undesirable side effects or allergic reactions were registered during the study period. The revealed reduction in the length of hospitalization of patients in the group receiving VERIS (pectin + inulin) + SER, an increase in adherence to therapy due to an increase in the quality of life due to the rapid regression of symptoms can be regarded as significant indicators of the effectiveness of the therapy. The above results obtained by us indicate the modifying effect of the complex of enteroprotective drugs on the standard basic therapy of ulcerative colitis.

Conclusion. The addition of the enteroprotective combination VERIS (pectin + inulin) in combination with saline enteral solution to the standard therapy of patients with moderate ulcerative colitis increases the effectiveness of treatment results by reducing the inflammatory process, the phenomena of cytotoxicity, catabolism and, as a consequence, leads to a decrease in hospitalization time, an increase in quality of life. All of the above allows us to consider this combination of drugs with the function of enteroprotection VERIS (pectin + inulin) + SER as a promising way to modify the basic therapy of inflammatory bowel diseases by compensating for intestinal failure during the treatment period.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, pectin, inulin, saline enteral solution, kidney function, liver function, systemic inflammatory response, intestinal failure



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Реклама

3 АПРЕЛЯ 2024



ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ
UMEDP.RU/ILB2024

МОСКВА–КАЗАНЬ



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО
ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНОГО



Что мы знаем о пищевом статусе пациента с первичным билиарным холангитом?

А.В. Тимощенко, Е.В. Винницкая, д.м.н., проф., Т.Н. Кузьмина, д.м.н.

Адрес для переписки: Анастасия Викторовна Тимощенко, dr.timoshchenko@mail.ru

Для цитирования: Тимощенко А.В., Винницкая Е.В., Кузьмина Т.Н. Что мы знаем о пищевом статусе пациента с первичным билиарным холангитом? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 54–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-54-63

Цель статьи заключается в обобщении современных представлений о значении нутритивного статуса у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и привлечении внимания к необходимости оценки и коррекции недостаточности питания больных этой категории. Нарушение пищевого статуса пациентов с ПБХ оказывает влияние на прогноз и качество жизни. Уже на ранней стадии отмечаются развитие энергетической недостаточности, активизация компенсаторных механизмов получения энергии за счет жирных кислот и аминокислот соматического пула белков с прогрессирующей потерей массы тела. Нарушение процессов желчеотделения приводит к развитию мальдигестии и мальабсорбции, витаминно-минеральной недостаточности. В свою очередь, недостаточное поступление витаминов и минералов вызывает гиповитаминозы, нарушение обмена микроэлементов, в частности кальция, развитие остеопении и остеопороза. Прогрессирующее развитие печеночной недостаточности способствует снижению белково-синтетической функции печени, приводит к дефициту висцерального пула белка, прогрессирующей белковой недостаточности и саркопении. Таким образом, нарушение пищевого статуса непосредственно влияет на течение, ответ на терапию и прогноз заболевания, что определяет необходимость оценки и коррекции статуса питания в ходе наблюдения и лечения пациентов с ПБХ.

Ключевые слова: нутритивный статус, недостаточность питания, мальнутриция, первичный билиарный холангит

Прогностическое и терапевтическое значение питания в ведении пациентов с заболеваниями печени известно достаточно давно [1]. Статус питания рассматривался как одна из переменных в первоначальной прогностической шкале Чайлда и Теркотта [2]. Тем не менее в настоящее время значение рационального питания в лечении пациентов с циррозом печени (ЦП) недооценивается как гепатологами, так и врачами общей практики. Не хватает ресурсов, времени, знаний и опыта в оценке и коррекции нутритивного статуса, что приводит к неэффективности терапии и таким осложнениям, как недостаточность питания, саркопения, печеночная энцефалопатия, прогрессирование и декомпенсация цирроза печени.

Недостаточность питания (мальнутриция) – это патологическое состояние, развивающееся в результате дефицита белка и энергии, который приводит к изменению компонентного состава организма, ослаблению

иммунной защиты, эндокринной дисфункции, снижению физического и психического здоровья [3–5]. Цирроз печени вне зависимости от этиологии приводит к потере и нарушению функции скелетной мышечной ткани (саркопении) и уменьшению жировой ткани (адипопении) [6–8].

Показано, что адипопения присутствует у 40% пациентов с ЦП и независимо ассоциирована со смертностью [9]. Тяжесть белково-энергетической недостаточности при ЦП зависит от клинической стадии хронического заболевания печени (ХЗП), увеличиваясь с 20% у пациентов с хорошо компенсированным заболеванием до более чем 60% у пациентов с прогрессирующим ЦП [8].

Состав тела больных циррозом печени претерпевает значительные изменения и характеризуется в первую очередь истощением белка, что может проявляться уже на ранних стадиях развития цирроза [6]. Часто происходит истощение калия, магния, фосфатов и других



внутриклеточных минералов. Наблюдается дефицит водорастворимых витаминов, главным образом витаминов группы В. При стеаторее, связанной с холестазом, дефиците желчных солей развивается недостаточность жирорастворимых витаминов [10]. В настоящее время существуют общие рекомендации для выявления, профилактики и недопущения недостаточного питания и его осложнений [11–14], разработаны критерии диагностики, оценки и классификация недостаточности питания (Глобальная инициатива руководства по вопросам недостаточности питания – GLIM [15], Европейское общество клинического питания и метаболизма – ESPEN [16]), согласно которым требуется оценка сочетания фенотипического критерия (потеря веса, снижение индекса массы тела или уменьшение мышечной массы) и этиологического (снижение потребления и усвоения пищи и наличие острого/хронического воспаления, связанного с заболеванием). Наименее изучены особенности нарушения нутритивного статуса при хронических холестатических поражениях печени и, в частности, при первичном билиарном холангите (ПБХ).

Первичный билиарный холангит – хроническое, медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени аутоиммунной природы, приводящее при естественном течении к билиарному циррозу печени [17, 18].

Многие годы ПБХ считался редким, быстро прогрессирующим заболеванием, неотвратимо приводящим к ЦП. С широким внедрением в практику урсодезоксихолевой кислоты ситуация изменилась – значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов на доцирротической стадии, повысилось качество жизни пациентов с ПБХ [19].

Однако до настоящего времени все еще отсутствуют четкие рекомендации по оценке пищевого статуса этой категории пациентов, в том числе на доцирротической стадии. Сами больные ПБХ часто стремятся максимально ограничить употребление жиров, снижают физическую нагрузку.

Для своевременного выявления и коррекции нарушений пищевого статуса важно понимание механизмов развития энергетической, белковой, витаминной и минеральной недостаточности питания больных ПБХ.

Особенности нарушений пищевого статуса при первичном билиарном холангите

Первичный билиарный холангит на ранней, доцирротической стадии, как правило, протекает бессимптомно или проявляется неспецифическими жалобами на слабость, утомляемость, снижение работоспособности, однако уже на этом этапе развития болезни отмечаются начальные признаки энергетической недостаточности, требующие коррекции. По мере прогрессирования основного заболевания и нарастания холестаза постепенно нарастает и печеночно-клеточная недостаточность, которая сопровождается целым спектром нарушений пищевого статуса, в том числе развитием белково-энергетической недостаточности.

Причины и механизмы развития недостаточности питания у пациентов с ПБХ многофакторны и условно могут быть разделены на следующие группы:

- недостаточное поступление нутриентов;
- нарушения переваривания и всасывания (синдромы мальдигестии и мальабсорбции);
- повышенная скорость метаболизма (ускоренный катаболизм).

Недостаточное поступление макро- и микронутриентов

Одним из основных факторов, связанных с недостаточным питанием, является снижение употребления пищи, обусловленное диспептическими явлениями, характерными для ПБХ: тошнотой, ощущением тяжести в эпигастрии после приема пищи, вздутием, а также стеатореей. На фоне данных симптомов пациенты самостоятельно ограничивают рацион питания, отдавая предпочтение легкоусвояемым продуктам, приему пищи небольшими порциями, пропуску приемов пищи при возникновении тошноты или диареи. Наиболее часто ограничиваемыми компонентами рациона являются источники жиров из-за последующих диспептических явлений [20].

Гипорексию, или снижение аппетита, связывают с дисбалансом между орексигенными и анорексигенными гормонами, главным образом снижением клиренса холецистокинина и лептина, а также повышением уровня воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа [21]. Расстройство вкуса, снижение или извращение восприятия некоторых вкусовых раздражителей могут быть обусловлены сухостью и изменениями микрофлоры полости рта. Дефицит цинка или магния также может вызвать дисгевзию (расстройство вкуса, характеризующееся утратой или извращением восприятия некоторых вкусовых раздражителей) [13].

При декомпенсации ПБХ факторами, вызывающими снижение потребления калорий, являются раннее чувство сытости в результате сжатия желудка вследствие асцита или вздутия живота из-за измененной перистальтики кишечника, портальная гипертензия, которая также способствует снижению потребления пищи, нарушая расслабление и моторику желудка [21]. Кроме того, другими факторами, влияющими на нарушение рациона питания, являются диеты с низким содержанием соли и невкусные блюда, диетические ограничения вследствие длительных периодов госпитализации и когнитивные нарушения вследствие печеночной энцефалопатии [22].

Нарушение переваривания и всасывания макро- и микронутриентов

Данный процесс обусловлен неспособностью компонентов желчи достичь просвета кишечника в достаточном количестве для образования мицелл, необходимого для всасывания жира. При этом возникает мальабсорбция жирорастворимых витаминов (А, Е, К, D), приводящая к их дефициту. Дисфункция внутрипросветного пищеварения и активации ферментов поджелудочной железы способствует прогрессированию недостаточ-



ности питания и развитию дефицитных состояний [23]. Нарушение процессов эмульгации жиров на фоне прогрессирующего холестаза приводит к недостаточному гидролизу жиров, их частичному перевариванию, ускоренному транзиту по кишечнику и развитию стеатореи. Ухудшение внутрипросветного и пристеночного пищеварения, развивающаяся стеаторея способствуют развитию синдрома избыточного бактериального роста микрофлоры, что усугубляет мальабсорбцию нутриентов и, как следствие, нарушение пищевого статуса пациентов с ПБХ. Стеаторея совместно с развивающейся белково-энергетической недостаточностью приводит к снижению веса пациента. При прогрессирующей недостаточности процессов переваривания и всасывания макро- и микронутриентов, возникающей по мере прогрессирования основного заболевания, требуется обязательная коррекция рациона.

Ускорение процессов катаболизма

Повышенная скорость метаболизма проявляется уже на начальном этапе заболевания в условиях энергетической недостаточности питания. В связи с ростом потребности в глюкозе глюкозозависимых тканей и истощением запасов гликогена компенсаторно происходит активация процессов глюконеогенеза. Активация процессов гликолиза и гликогеногенеза у пациентов с ПБХ, а также компенсаторная активация глюконеогенеза приводят к прогрессированию белково-энергетической недостаточности [23].

Белково-энергетическая недостаточность

Под белково-энергетической недостаточностью подразумевают состояние, когда потребности в белке и/или энергии не могут быть обеспечены диетой. Этот синдром называют также алиментарной дистрофией или трофологической недостаточностью [23]. По мере прогрессирования ПБХ, сопровождающегося недостаточным поступлением пищевых ингредиентов, нарушением процессов переваривания и всасывания в кишечнике, происходит активация процессов гликогенолиза и угнетение гликогеногенеза [23]. Основная задача гликогенолиза (биохимический процесс расщепления гликогена до глюкозы, преимущественно в печени и мышцах) состоит в поддержании постоянного уровня глюкозы в крови. Активация процессов гликогенолиза значительно снижает запасы гликогена в печени, способствуя усугублению процессов энергетической недостаточности. Гликогеногенез (процесс синтеза гликогена из глюкозы для создания энергетического резерва) происходит во всех тканях, в основном в печени и мышцах. При этом образующийся в печени гликоген является энергетическим субстратом для всех органов и тканей, а гликоген мышц используется только для своих нужд. Угнетение процессов глюконеогенеза препятствует восполнению активно расходуемого гликогена, усугубляя развивающуюся энергетическую недостаточность.

Таким образом, даже начальные стадии ПБХ ассоциированы с постепенным снижением запасов гликогена вследствие активации гликогенолиза и замедления гли-

когеногенеза. Начальные проявления энергетической недостаточности неспецифичны и характеризуются нарастающей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности. При этом астенический синдром у пациентов с ПБХ более выражен, чем при других хронических заболеваниях печени [23]. Прогрессивный рост потребности в глюкозе глюкозозависимых тканей при истощении запасов гликогена компенсаторно активует процессы глюконеогенеза. Глюконеогенез представляет собой метаболический путь, приводящий к образованию глюкозы из неуглеводных соединений (преимущественно в печени, корковом веществе почек и слизистой оболочке кишечника). При этом предшественниками глюкозы в процессах глюконеогенеза становятся такие соединения, как лактат, пируват, глицерол, образующиеся в процессе гидролиза жиров адипоцитов или аминокислот белков мышечной ткани. Таким образом, дефицит гликогена и глюкозы в организме пациентов с ПБХ вызывает усиление катаболизма мышечных белков. При этом баланс между синтезом и деградацией мышечного белка нарушается, что приводит к развитию саркопении, или атрофии мышц.

Саркопения характеризуется утратой мышечной массы и мышечной силы с увеличением риска неблагоприятных событий, таких как нарушение подвижности, ухудшение качества жизни или смерть [24]. Выделяют первичную (старческую саркопению) и вторичную, полиэтиологическую, возникающую при тяжелой соматической патологии. Саркопения больных ПБХ классифицируется как вторичная. Клинические проявления саркопении носят неспецифический характер, как правило, это повышенная утомляемость, мышечная слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Диагностика саркопении подразумевает оценку функциональной работоспособности, мышечной массы и силы пациента. Саркопения может считаться установленной при условии снижения мышечной силы в сочетании с потерей мышечной массы и/или функциональной работоспособности [25].

Для оценки мышечной силы как на этапе диагностики, так и на этапе коррекции саркопении используют метод кистевой динамометрии. Снижение показателей, полученных при проведении кистевой динамометрии, свидетельствует о развитии дефицита силы и, как следствие, низкой физической активности пациента [26, 27]. Изменение силы и функции запястья может повлиять на способности верхних конечностей и, следовательно, на качество жизни пациентов. Мышечную массу допустимо оценивать с использованием антропометрии, компьютерной томографии, биоимпедансного анализа, магнитно-резонансной томографии и двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии. Самым простым и доступным методом является антропометрия [28]: в разработанные формулы заносятся результаты измерения толщины кожных складок и окружности тела человека (голена, бедра, плеча, предплечья) и высчитывается коэффициент. Наиболее простым и распространенным инструментальным методом оценки состава тела является биоимпедансный анализ. К преимуществам метода



относятся неинвазивность, а также широкая практическая применимость. Комбинация антропометрического и биоимпедансного метода оценки мышечной массы тела является наиболее достоверной и доступной. Прогрессирующая саркопения ухудшает прогноз и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с первичным билиарным холангитом, ее своевременная диагностика необходима на протяжении всего заболевания для возможности своевременной коррекции.

Дефицит незаменимых аминокислот с разветвленной цепью

При дефиците незаменимых аминокислот с разветвленной цепью (англ. branched-chain amino acids, BCAA) необходимо уделять особое внимание пациентам с ХЗП, в частности с ПБХ. BCAA играют важную роль в передаче сигналов для синтеза протеинов через mTOR, являются незаменимыми аминокислотами и ключевыми компонентами в синтезе белков. Дефицит BCAA приводит не только к недостатку компонентов для синтеза белка, но и к нарушению его регуляции [29, 30]. Дефицит BCAA у пациентов с ХЗП, в частности при ЦП, связан с повышенным метаболизмом аммиака в скелетных мышцах. У здоровых людей примерно половина аммиака метаболизируется в печени, в то время как другая половина – в скелетных мышцах в цикле преобразования глутамата в глутамин. У пациентов с ЦП способность к детоксикации аммиака снижена из-за прогрессирующей печеночной недостаточности, что перенаправляет процесс метаболизма аммиака по пути данного процесса в скелетных мышцах, где возникает повышенная потребность в BCAA. Таким образом, возникающий на фоне повышенного потребления дефицит BCAA способствует прогрессирующей гипераммониемии и, как следствие, развитию печеночной энцефалопатии.

Нарушения липидного обмена

При ПБХ гиперлипидемия выявляется у 75–95% пациентов [31]. При холестазах снижается секреция желчных кислот, их синтез, что приводит к нарушению регуляции синтеза холестерина в печени. Повышение уровня холестерина в основном связано с липопротеином X (LpX), который находится в диапазоне холестерина низкой плотности (ЛПНП), а физический размер – в диапазоне липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [31].

Гиперхолестеринемия была идентифицирована как основной фактор риска заболеваемости и смертности от атеросклеротических заболеваний, однако причина, по которой у пациентов с ПБХ не наблюдается увеличения риска сердечно-сосудистых событий, несмотря на гиперхолестеринемии, остается неизвестной.

Считается, что LpX не обладает высокой атерогенностью и на самом деле может снижать риск развития атеросклероза [3]. LpX снижает атерогенность холестерина ЛПНП, предотвращая окисление ЛПНП, и это позволяет предположить, что LpX может защищать целостность эндотелиальных клеток при наличии гиперхолестеринемии [32].

Кроме того, в результате постепенной утраты рецепторов ЛПНП в печени, которая соответствует тяжести заболевания, происходит снижение клиренса гепатоцитами и, следовательно, увеличение уровня ЛПНП [32]. Компенсационные механизмы необходимы для защиты жизненно важных органов, нуждающихся в повышенном потреблении энергии (мозг, сердечная мышца, эритроциты и др.), от дефицита энергии и обеспечиваются путем перераспределения пластических и энергетических ресурсов [33]. Основным механизмом компенсации является мобилизация энергоресурсов жировой ткани. Жирные кислоты становятся важными субстратами для выработки энергии. Вследствие ускорения процессов β -окисления жирных кислот наблюдается прогрессирующее уменьшение запасов жира в организме пациентов с ПБХ [34, 35]. Активация данных процессов и прогрессирующая потеря веса происходят постепенно по мере нарастания холестаза. У пациентов с ПБХ наблюдается повышение содержания пальмитиновой и олеиновой жирных кислот, представляющих собой компоненты фосфолипидов желчи. Представленные жирные кислоты участвуют в образовании мицеллярно-ламеллярных структур, состоящих из фосфолипидов, холестерина и желчных кислот. Повышение содержания в плазме крови пациентов с ПБХ пальмитиновой и олеиновой жирных кислот, а также холестерина и фосфолипидов носит компенсаторный характер вследствие нейтрализации детергентного действия желчных кислот. Повышение содержания в плазме крови вышеуказанных соединений происходит пропорционально нарастанию холестаза.

При повышенном синтезе фосфолипидов в ответ на повышение содержания желчных кислот требуется кроме олеиновой и пальмитиновой жирных кислот достаточное содержание ортофосфата [22]. Именно по этой причине уже на ранних стадиях развития заболевания происходит повышение активности печеночной фракции щелочной фосфатазы и 5'-нуклеотидазы, что, в частности, указывает на нарушения обмена фосфора. Данные ферменты участвуют в гидролизе фосфомоноэфиров с образованием ортофосфата, используемого в качестве основного компонента для биосинтеза фосфолипидов. Для пациентов с ПБХ характерно длительное прогрессирующее повышение уровня холестерина, что приводит к образованию ксантелазм – одиночных или множественных желтоватых бляшек, часто локализованных на веках и вокруг глаз. При этом повышенный уровень холестерина наряду с повышением фосфолипидов обеспечивает нейтрализацию детергентного действия желчных кислот и не способствует повышению риска развития атеросклероза.

Таким образом, механизм гиперхолестеринемии у пациентов с ПБХ носит специфический характер (фракция ЛПВП преобладает над фракцией ЛПНП и ЛПОНП и, как правило, не способствует риску сердечно-сосудистых осложнений) [36].



Недостаточность жирорастворимых витаминов

Желчные кислоты играют важную роль в абсорбции жирорастворимых витаминов, обеспечивая включение жирорастворимых витаминов в состав липоидно-желчных комплексов для транспортировки их в энтероцит. При этом недостаточное поступление в кишечник желчных кислот при холестазах приводит к снижению всасывания жирорастворимых витаминов и развитию витаминной недостаточности [37]. Недостаточное поступление желчных кислот имеет место уже на ранних стадиях заболевания, однако клинические проявления дефицита жирорастворимых витаминов развиваются гораздо позже благодаря их способности депонироваться в организме. Кроме того, некоторые жирорастворимые витамины могут синтезироваться в организме. Так, витамин D синтезируется из холестерина под воздействием УФ-лучей, а витамин К синтезируется микрофлорой толстого кишечника. Однако по мере прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности дефицит этих витаминов также возникает уже в результате нарушения процессов их метаболизма в печени.

По результатам исследования J.R. Phillips и соавт. (2001), доля пациентов с дефицитом витаминов А, D, Е или К при ПБХ составила 33,5; 13,2; 1,9 и 7,8% соответственно [38].

Витамин А называют группу изопреноидов, включая ретинол, его метаболиты ретиналь и ретиноевую кислоту, эфиры ретинола – ретинилацетат, ретинилпальмитат и др. Витамин А в пищевых продуктах присутствует как в виде эфиров, так и в виде провитаминов альфа-бета-гамма-каротинов, криптоксантина и др. Метаболические функции витамина А в сетчатке глаза обеспечиваются ретинолом и ретиналем, а в остальных органах – ретиноевой кислотой [39]. Витамин А играет роль в обеспечении темновой адаптации. При гиповитаминозе витамина А наблюдается деструкция палочек, развивается нарушение сумеречного и ночного зрения. При выраженном дефиците может измениться и цветовое зрение вследствие нарушения функции колбочек, которые содержат небольшое количество витамина А. При дефиците витамина А происходит кератинизация железистого эпителия различных органов, что нарушает их функцию, поскольку витамин А участвует в процессах дифференцировки эпителиальных клеток, особенно эпидермиса и железистого эпителия, вырабатывающего слизистый секрет. Так, ороговение эпителия слезных протоков приводит к развитию ксерофтальмии, гиперкератоз слизистой рта способствует нарушению пищеварения в ротовой полости. При дефиците витамина А наблюдаются гиперкератоз кожных покровов, появление трещин кожи, нарушение работы слюнных желез.

Витамин А обладает иммуностимулирующим действием вследствие укорочения пролиферации лимфоцитов и активизации фагоцитоза. Кроме того, витамин А необходим для синтеза хондроитинсульфатов костной и других видов соединительной ткани, при его дефиците нарушается рост костей. Отмечаются также антиоксидантные свойства витамина А и каротиноидов. Метаболизм, в частности абсорбция витамина А, возможен

только при эффективном функционировании энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот и образовании липоидно-желчных мицеллярно-ламеллярных структур в кишечнике. Прогрессирование мальабсорбции на фоне выраженного холестаза может приводить к снижению всасывания витамина А в кишечнике, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ретинола в сыворотке крови. На стадии печеночно-клеточной недостаточности происходит нарушение синтеза ретинолсвязывающего белка гепатоцитами [40]. Среди жирорастворимых витаминов дефицит витамина А встречается наиболее часто [41].

Клинические проявления гиповитаминоза А:

- сухость кожи, гиперкератоз локтей и коленей, фолликулярный гиперкератоз, рецидивирующие гнойничковые поражения кожи;
- повышение болевой и температурной чувствительности;
- сухость, ломкость, выпадение волос, ломкость ногтей;
- нарушение темновой адаптации, блефарит, ксерофтальмия;
- нарушение иммунитета, склонность к инфекционным заболеваниям;
- повышение риска камнеобразования в почках и желчном пузыре;
- нарушение метаболизма железа (витамин А стимулирует синтез эритропоэтина).

Пищевыми источниками витамина А являются продукты животного происхождения, в частности печень, желток яйца, сливочное масло, твердые сыры. Бета-каротин содержится в основном в продуктах растительного происхождения, в частности в красно-оранжевых овощах и плодах, зелени.

Витамин D – жирорастворимый витамин, основными представителями которого являются эргокальциферол (D_2) и холекальциферол (D_3), – играет значительную роль в фосфорно-кальциевом обмене, поддерживает нормальный уровень кальция, способствует здоровому развитию костной ткани. Помимо своей основной роли в поддержании фосфорно-кальциевого обмена оказывает влияние на рост и дифференцировку клеток, в том числе иммунной системы.

Определена связь между прогрессированием фиброза при хронических заболеваниях печени и дефицитом витамина D с учетом активности данного процесса и широкой распространенности недостаточности витамина D при хронических заболеваниях печени.

Абсорбция пищевого витамина D происходит в проксимальном отделе тонкой кишки в составе хиломикрон. Дальнейшая транспортировка витамина D в печень и жировую ткань осуществляется D-связывающим альфа-1-глобулином.

Степень всасывания зависит от количества выделяемой желчи и резко нарушается при холестазах. В крови большая часть витамина находится в связанной форме, а процесс образования активных форм витамина D непосредственно происходит в клетках печени и почек. При ПБХ на фоне прогрессирующего холестаза происходит нарушение процессов всасывания витамина D,



а по мере развития печеночно-клеточной недостаточности постепенно развивается прогрессирующий дефицит предшественника активной формы витамина D – кальцидиола, что приводит к остеодистрофии, сопровождающейся остеопенией.

Остеопения является признанным осложнением холестатических заболеваний печени с распространенностью от 10 до 56%, в зависимости от стадии развития заболевания [42]. Первичный билиарный холангит является состоянием, вызывающим остеопению чаще, чем другие хронические заболевания печени [43–46], что клинически проявляется развитием признаков остеопороза [39].

При дефиците витамина D у взрослых формируется остеопения, при этом на фоне прогрессирующей потери кальция костной тканью возможно развитие эктопической кальцификации других тканей, в частности артерий и почек.

Суточная потребность в витамине D составляет 400 МЕ (10 мкг/сут).

Пищевыми источниками витамина D являются продукты животного происхождения, такие как жир из печени рыб и морских животных, жирные сорта рыбы, икра, желтки яиц, масло, сметана жирностью 20–30%, сливки жирностью 10–20% [39].

Витамин К – это жирорастворимый витамин, играющий важную роль в процессах свертываемости крови, а также формировании костной ткани. Витамин К является коферментом микросомальных ферментов печени, осуществляющих гамма-карбоксилирование глутаминовой кислоты в составе белковой цепи. Благодаря участию витамина К в реакциях гамма-карбоксилирования белков обеспечивается посттрансляционная модификация соответствующих белков:

- 1) факторов свертывания крови в печени: фактора IX (Кристалла), фактора X (Стюарта), проконвертина (фактор VII), протромбина (фактор II);
- 2) белков костной ткани, например остеокальцина;
- 3) протеина С и S, участвующих в работе антисвертывающей системы крови.

В продуктах питания витамин К присутствует в трех активных формах: филлохинон (витамин К₁), менахинон (витамин К₂) и менадион (витамин К₃) [47].

Витамин К₁ поступает в организм при употреблении продуктов растительного происхождения, в частности растительных масел и зеленых листовых овощей, таких как капуста, шпинат, а также из брокколи, тыквы. Витамин К₂ можно получить при употреблении продуктов животного происхождения, в частности ферментированных молочных продуктов, такие как сыр или кисломолочные продукты, а также ферментированные соевые продукты, в частности бобы нагто. Помимо поступления с пищей, витамин К синтезируется микрофлорой кишечника. Хранение запасов витамина К осуществляется в печени (самая высокая концентрация, около 10%), а также в сердце, поджелудочной железе, головном мозге, легких и почках.

При холестатических заболеваниях печени, в частности при ПБХ, вследствие развития мальабсорбции жирорастворимых витаминов возникает недостаточность,

а по мере прогрессирования – выраженный дефицит витамина К [47].

Клинические проявления дефицита витамина К – это геморрагический синдром, в частности повышенная кровоточивость, снижение свертываемости крови, появление подкожных гематом, у женщин отмечаются обильные менструации.

Дефицит витамина К диагностируется путем измерения протромбинового времени, в частности, отмечается его увеличение.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASLD), всем пациентам с холестатическими заболеваниями печени на поздних стадиях заболевания рекомендуется профилактическое назначение витамина К перед проведением инвазивных процедур с целью предупреждения развития кровотечений [11].

Витамин Е – это группа соединений, имеющих сходные биологические свойства, – четыре токоферолы и четыре токотриенолы. Витамин Е обладает высокой антиоксидантной активностью: захватывает неспаренные электроны активных форм кислорода, тормозит перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран. Витамин Е также восстанавливает витамин А и убихинон (коэнзим Q). Антиоксидантные функции витамина Е сопряжены с селеном, поэтому клинические проявления дефицита витамина Е и селена сходны между собой.

Витамин Е оказывает антиатерогенное действие, замедляя скорость окисления атерогенных липопротеинов, что препятствует их отложению в сосудистой стенке.

Токоферол стимулирует деятельность мышц, способствуя накоплению в них гликогена и нормализуя обменные процессы, повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу, защищает воспроизводство клеток иммунной системы.

Всасывание витамина Е происходит из кишечника в составе хиломикронов, поэтому гиповитаминоз, как правило, возникает при нарушении обмена желчных кислот и мальабсорбции.

Дефицит витамина Е прежде всего ведет к повреждению мышечных волокон и нейронов – клеток, обладающих большой мембранной поверхностью и высокой напряженностью процессов окисления и вырабатывающих активные формы кислорода.

Клинические проявления гиповитаминоза Е:

- мышечная слабость и мышечная гипотония;
- гемолиз эритроцитов, обусловленный нарушением стабильности их мембран;
- атаксия, дизартрия, гипорефлексия, гипокстензия вследствие демиелинизации и глиоза в спинном мозге;
- дегенерация сетчатки из-за вторичного нарушения обмена витамина А;
- повреждение гепатоцитов, канальцевого эпителия почек.

Пищевыми источниками витамина Е являются разные виды растительных масел: соевое, хлопковое, кукурузное, подсолнечное, оливковое, а также продукты растительного происхождения: соя, горох, фасоль, кукуруза,



перловая, овсяная крупа, гречка ядрица, кукурузная крупа. Животными источниками являются морепродукты, такие как креветки, кальмары, судак, скумбрия, а также яйца [39].

Минеральная недостаточность

Прогрессирующее нарушение пищевого статуса у пациентов с ПБХ связано не только с нарушением обмена макронутриентов и витаминов, но и с развитием нарушений обмена микроэлементов, в частности минеральной недостаточности.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена в виде развития дефицитов кальция и фосфора является одним из факторов развития остеодинтрофии, возникающей у пациентов с ПБХ. С учетом того что значительное поступление кальция в организм осуществляется путем его поступления извне с продуктами питания, дефицит кальция у пациентов с ПБХ ассоциирован с ограничением его поступления из-за нарушения аппетита при диспептических явлениях, а также вследствие развития нарушений всасывания кальция из просвета кишечника в процессе пищеварения. Нарушение всасывания кальция из просвета кишечника может быть ассоциировано как с прогрессирующей стеатореей и образованием нерастворимых мыл кальция, так и с дефицитом витамина D [48].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени, преимущественно на стадии цирроза печени, наряду с дефицитом кальция отмечается достаточно высокая распространенность дефицита фосфора, позволяющая предположить корреляцию между данными дефицитами [49]. Ранее сообщалось о развитии гипофосфатемии на фоне печеночной недостаточности [50, 51].

Низкий уровень витамина D может привести к развитию вторичного гиперпаратиреоза, на фоне чего стимулируется всасывание кальция и фосфора из просвета кишечника, происходит мобилизация кальция из костной ткани, а также увеличение почечной реабсорбции кальция в дистальных канальцах.

По данным проведенных ранее исследований была выдвинута гипотеза, что недостаточное содержание фосфора оказывает влияние на прогноз пациентов с печеночной недостаточностью, в частности может быть причиной острого гепатоцеллюлярного некроза.

В исследовании, представленном A. Vaquerizo и соавт. [52], статистически значимый позитивный прогноз наблюдался именно у пациентов с нормальным уровнем фосфора.

Таким образом, снижение содержания фосфора в сыворотке крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени требует отдельного внимания и коррекции, так как оказывает непосредственное влияние на прогноз основного заболевания.

Цинк – еще один элемент, дефицит которого признан неблагоприятным при хронических заболеваниях печени.

Цинк играет важную роль в активации и метаболизме более трехсот белков и ферментов, участвует во многих внутренних процессах, в частности иммунном ответе, канцерогенезе, процессах апоптоза и др. [53].

Гомеостаз цинка в организме опосредуется главным образом благодаря всасыванию и выведению его в желудочно-кишечном тракте. Всасывание цинка происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника. Выведение неадсорбированного цинка осуществляется через желудочно-кишечный тракт с калом [54].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно при циррозе печени, отмечается дефицит цинка. Причинами дефицита цинка в таком случае являются снижение его всасывания в желудочно-кишечном тракте, повышенная экскреция цинка с мочой, гипоальбуминемия, дефицит макро- и микроэлементов, печеночная недостаточность. Еще одним механизмом развития дефицита цинка может быть снижение потребления цинксодержащих продуктов вследствие снижения аппетита или неприятия их вкуса.

Большая часть цинка связывается с альбумином, а меньшая – с альфа-2-макроглобулином и аминокислотами. При развитии гипоальбуминемии цинк активнее связывается с аминокислотами, что повышает вероятность его выведения с мочой, а при приеме диуретических препаратов экскреция цинка с мочой еще больше увеличивается.

Дефицит цинка, наблюдаемый при хронических заболеваниях печени, в том числе при циррозе, рассматривается как причина нарушений метаболизма аммиака и печеночной энцефалопатии. Согласно проведенным ранее исследованиям, применение добавок цинка при печеночной энцефалопатии продемонстрировало улучшение результатов теста связывания чисел, а также снижение концентрации аммиака в крови. Кроме того, согласно результатам проведенного исследования, применение цинка у пациентов с циррозом печени не только улучшает функцию печени, но и снижает риск гепатокарциногенеза [13, 54].

Таким образом, цинк играет важную роль во многих биохимических и физиологических процессах, является важным компонентом белков, участвующих в репарации ДНК, антиоксидантной защите, а также помогает регулировать работу иммунной системы.

Медь. У пациентов с хроническими заболеваниями печени на фоне прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности происходит нарушение обмена меди вследствие ее накопления в гепатоцитах. В данном случае речь идет не о дефиците, а об избытке меди, требующем коррекции диетических рекомендаций данной группе пациентов.

Прогрессирующее развитие печеночно-клеточной недостаточности приводит к накоплению меди в гепатоцитах, однако вследствие ее связывания с церулоплазмином характерные клинические признаки токсического воздействия меди отсутствуют, в частности не отмечается характерное появление кольца Кайзера – Флейшера [55].

Накопление меди в гепатоцитах пациентов с ПБХ может приводить к активации медьсодержащего фермента тирозиназы, что оказывает влияние на выработку меланина и развитие гиперпигментации кожных покровов. Пигментация кожных покровов, кроме этого, возникает



и на фоне избыточного отложения меди в эпидермисе, что придает бронзовый оттенок коже пациентов с первичным билиарным холангитом. С учетом прогрессирующего нарушения обмена меди пациентам на стадии выраженной печеночно-клеточной недостаточности необходимо ограничивать употребление продуктов с высоким содержанием меди (более 0,5 мг на 100 г продукта) [55].

Диета как часть терапии первичного билиарного холангита

Питание играет важную роль в определении прогноза и ответа на терапию у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в частности при ПБХ. Специалисты ESPEN разработали рекомендации по питанию пациентов с хроническими заболеваниями печени [11].

На основании существующих рекомендаций по питанию для пациентов с хроническими заболеваниями печени были выделены основные положения, позволяющие корректировать рацион пациентов с ПБХ.

- Недостаточность питания является фактором, ухудшающим прогноз течения основного заболевания.
- Все пациенты с хроническими заболеваниями печени должны быть обследованы для выявления признаков недостаточности питания.
- Питание должно быть дифференцированным и индивидуализированным в зависимости от стадии болезни и наличия осложнений (отеки, асцит, нарушения углеводного обмена, остеопороз и др.).
- Недопустимы длительные промежутки между приемами пищи. Необходимо частое дробное питание, частота приема пищи должна составлять 5–6 раз в сутки с обязательным поздним белковым перекусом.
- Расчет суточной калорийности питания должен производиться индивидуально в зависимости от стадии заболевания и наличия избыточного веса (в среднем 30–35 ккал/кг массы тела).
- Пациентам с ПБХ рекомендовано сбалансированное оптимальное питание с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенное витаминами, минеральными веществами и растительной клетчаткой (овощи, фрукты).
- Для пациентов с признаками недостаточности питания рекомендуется потребление 1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки, без признаков недостаточности питания – 1,2 г белка на 1 кг массы тела в сутки.
- При ПБХ из-за недостаточного образования желчи может быть нарушено переваривание и усвоение жиров, что приводит к диарее. При удовлетворительной переносимости рекомендовано ограничивать, но не исключать полностью продукты с высоким содержанием жиров (жирное мясо, сливки, сыр и творог с высоким содержанием жиров, торты и кондитерские изделия), а также не использовать жарение как способ приготовления пищи. Небольшое количество орехов, семе-

чек, растительного масла можно добавлять в салаты, каши или вторые блюда. Жирную морскую рыбу рекомендуется употреблять один-два раза в неделю в сочетании с овощными или крупяными гарнирами. При необходимости ограничения потребления жиров рекомендован прием жиров в виде среднецепочечных триглицеридов (МСТ), так как МСТ перевариваются и всасываются при отсутствии жирных кислот в просвете кишечника.

- Пациентам с ПБХ рекомендуется ограничивать потребление легкоусвояемых сахаров (сахар, конфеты, сладкие газированные напитки, кондитерские изделия), так как они поддерживают воспалительную реакцию в организме, и увеличивать потребление сложных углеводов, особенно в виде свежих овощей и цельнозерновых продуктов – хлеба и круп.
- При наличии отеков и/или асцита необходимо ограничить потребление соли. Рекомендуется отказаться от соленой рыбы, сыров, колбасных изделий, соленых и маринованных овощей, а также не досаливать готовую пищу. Если отеки нарастают, рекомендуется не солить пищу в процессе приготовления.

Заключение

Нарушение пищевого статуса пациентов с ПБХ оказывает влияние на прогноз и качество их жизни. Нарушения пищевого статуса носят прогрессивный характер, развиваются постепенно и выявляются даже на бессимптомной или ранней стадии ПБХ. В основе патогенеза нарушений пищевого статуса у пациентов с ПБХ лежит ряд факторов. Основными последствиями являются нарушение приема пищи, изменение обмена макро- и микроэлементов, нарушения энергетического обмена, увеличение расхода энергии, мальабсорбция питательных веществ, саркопения, слабость. Эти осложнения оказывают прямое влияние на клинические исходы, выживаемость и качество жизни. Поддержание адекватного пищевого статуса имеет решающее значение и должно быть основой лечения.

Неправильное питание при ПБХ требует большего внимания со стороны гепатологов, гастроэнтерологов, врачей общей практики и диетологов, занимающихся лечением пациентов с ПБХ на любой стадии болезни. Всем пациентам с циррозом печени, особенно с декомпенсированным циррозом, рекомендуется своевременно проводить скрининг нутритивного статуса [56]. Статус питания следует оценивать систематически в ходе наблюдения за этими пациентами. Необходимы дальнейшие исследования для более подробного изучения патогенетических механизмов, таких как роль оси «кишечник – печень», и для разработки целенаправленных терапевтических стратегий.

По этой причине всем пациентам с циррозом печени, особенно с декомпенсированным циррозом, рекомендуется своевременно пройти скрининг питания [56]. ●



Литература

1. Patek A.J., Post J. Treatment of cirrhosis of the liver by a nutritious diet and supplements rich in vitamin B complex. *J. Clin. Invest.* 1941; 20 (5): 481–505.
2. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1964; 1: 1–85.
3. Маев И.В., Решетняк В.И. Патогизиология трофологических нарушений при первичном билиарном холангите. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 46–61.
4. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., et al. ESPEN Guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017; 36: 49–64.
5. Tkacheva O.N., Tutelyan V.A., Shestopalov A.E., et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. *Clinical Recommendations. Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021; 1 (5): 15–34.
6. Peng S., Plank L.D., McCall J.L., et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1257–1266.
7. Lautz H., Selberg O., Körber J., et al. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin. Invest.* 1992; 70 (6): 478–486.
8. Nutritional status in cirrhosis. Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 1994; 21 (3): 317–325.
9. De Luca M., Addario L., Lombardi A., et al. Adipopenia is the rapid screening tool that best predicts mortality in patients with decompensated cirrhosis: results of a prospective study. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2021; 30 (1): 94–102.
10. Lindor K.D. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis on primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 1993; 13 (4): 367–373.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2019; 70: 172–193.
12. Bischoff S.C., Ockenga J., Eshraghian A., et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – joint ESPEN/UEG guideline. *Clin. Nutr.* 2023; 42: 987–1024.
13. Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., et al. ESPEN Guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin. Nutr.* 2019; 38: 485–521.
14. Losera C., Aschl G., He X., et al. Consensus statement; ESPEN Guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin. Nutr.* 2005; 24: 848–861.
15. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. *Clin. Nutr.* 2019; 38: 1–9.
16. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clin. Nutr.* 2015; 34: 335–340.
17. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 56 (5): 1181–1188.
18. Болезни печени: руководство для врачей. Под ред. С.Д. Подымовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2019.
19. Винницкая Е.В., Абсандзе К.Г., Архипова Е.В. и др. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии. *Доктор.Ру.* 2019; 3 (158): 33–39.
20. Espina S., Casas-Deza D., Bernal-Monterde V., et al. Evaluation and management of nutritional consequences of chronic liver diseases. *Nutrients.* 2023; 15 (15): 3487.
21. Meyer F., Bannert K., Wiese M., et al. Molecular mechanism contributing to malnutrition and sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 5357.
22. Aql B.A., Scolapio J.S., Dickson R.C., et al. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 1095–1100.
23. Bahat G., Tufan A., Tufan F., et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin. Nutr.* 2016; 35 (6): 1557–1563.
24. Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкрёбо А.Н. Саркопения: современные подходы к диагностике и реабилитации. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 1.
25. Kukes V.G., Nikolenko V.N., Pavlov C.S., et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research. *Russian Open Medical Journal.* 2018; 7: e0301.
26. Batsis J.A., Singh S., Lopez-Jimenez F. Anthropometric measurements and survival in older Americans: results from the third national health and nutrition examination survey. *J. Nutr. Health Aging.* 2014; 18 (2): 123–130.
27. Decostre V., Canal A., Ollivier G., et al. Wrist flexion and extension torques measured by highly sensitive dynamometer in healthy subjects from 5 to 80 years. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015; 16 (1): 4.
28. Меньшикова Т.Б., Жукова Е.В., Эристаева М.М. Саркопения – новая нозология в оценке статуса опорно-двигательного аппарата и фактор риска развития первичного остеоартроза. *Курортная медицина.* 2013; 4: 87–90.
29. Kawaguchi T., Izumi N., Charlton M.R., Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology.* 2011; 54: 1063–1070.
30. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (12): 216–225.
31. Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2015; 386: 1565–1575.
32. Loaeza-Del Castillo A.M., Gaytán-Santillán A., López-Tello A. Patterns of serum lipids derangements and cardiovascular risk assessment in patients with primary biliary cholangitis. *Ann. Hepatol.* 2019; 18 (6): 879–882.



33. Dolz C., Raurich J.M., Ibáñez J., et al. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991; 100 (3): 738–744.
34. Heymsfield S.B., Waki M., Reinus J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology*. 1990; 11 (3): 502–505.
35. Решетняк В.И., Маев И.В. Дислипидемия и ее особенности при первичном билиарном холангите. *Здравоохранение Таджикистана*. 2023; 1: 119–130.
36. Solaymani-Dodaran M., Aithal G.P., Card T., West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (11): 2784–2788.
37. Isaia G., Di Stefano M., Roggia C., et al. Bone disorders in cholestatic liver diseases. *Forum (Genova)*. 1998; 8 (1): 28–38.
38. Phillips J.R., Angulo P., Petterson T., Lindor K.D. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (9): 2745–2750.
39. Диетология. Под ред. А.Ю. Барановского. 5-е изд. СПб.: Питер, 2019.
40. Alnounou M., Munoz S.J. Nutrition concerns of the patient with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis. (Nutrition issues in gastroenterology, series No 37). *Pract. Gastroenterol.* 2006; 30 (4): 92–100.
41. Phillips J.R., Angulo P., Petterson T., Lindor K.D. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (9): 2745–2750.
42. Goel V., Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Trop. Gastroenterol.* 2010; 31 (1): 82–86.
43. Seki A., Ikeda F., Miyatake H., et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (9): 1611–1616.
44. Parés A., Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 63–70.
45. Danford C.J., Trivedi H.D., Papamichael K., et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (31): 3513–3520.
46. Wariaghli G., Allali F., El Maghraoui A., Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (12): 1397–1401.
47. Sultana H., Komai M., Shirakawa H. The role of vitamin K in cholestatic liver disease. *Nutrients*. 2021; 13: 2515.
48. Ionele C.M., Subtirelu M.S., Ungureanu B.S., et al. Calcium and phosphorus deficiencies in patients with liver cirrhosis. *Curr. Health Sci. J.* 2022; 48 (3): 311–316.
49. Dawson D.J., Babbs C., Warnes T.W., Neary R.H. Hypophosphataemia in acute liver failure. *Br. Med. J.* 1987; 295: 1312–1313.
50. Moutzouri E., Liberopoulos E.N., Elisaf M. Life-threatening hypophosphataemia in a cirrhotic patient with jaundice. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7 (4): 736–739.
51. Chung P.Y., Sitrin M.D., Te H.S. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2003; 9 (3): 248–253.
52. Baquerizo A., Anselmo D., Shackleton C., et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation*. 2003; 75 (12): 2007–2014.
53. Grungreiff K., Reinhold D., Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann. Hepatol.* 2016; 15: 7–16.
54. Hosui A., Kimura E., Abe S., et al. Long-term zinc supplementation improves liver function and decreases the risk of developing hepatocellular carcinoma. *Nutrients*. 2018; 10: 1955.
55. Соболева А.В., Петраков А.В., Борунова Ж.В. и др. Роль холестаза в развитии нарушения обмена меди у больных с хроническими заболеваниями печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 3: 9–12.
56. Ali S.H., Abu Sneineh A., Hasweh R. Nutritional assessment in patients with liver cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2022; 14: 1694–1703.

What Do We Know About the Nutritional Status of a Patient with Primary Biliary Cholangitis?

A.V. Timoshchenko, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof., T.N. Kuzmina, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Anastasia V. Timoshchenko, dr.timoshchenko@mail.ru

The purpose of the article is to summarize modern ideas about the importance of nutritional status of patients with primary biliary cholangitis (PBC) and to draw attention to need of assessment and correction of malnutrition in this patient category. Nutritional disorder of patients with PBC affects prognosis and quality of life. Already at an early stage, the development of energy deficiency, activation of compensatory mechanisms for obtaining energy from fatty acids and amino acids of the somatic pool of proteins with progressive loss of body weight are observed. Violation of bile secretion processes leads to the development of maldigestion and malabsorption, vitamin and mineral deficiency. In turn, insufficient intake of vitamins and minerals causes hypovitaminosis, disturbances in the metabolism of microelements, in particular calcium, the development of osteopenia and osteoporosis. The progressive development of liver failure reduces the protein-synthetic function of the liver, leading to a deficiency of the visceral protein pool and progressive protein deficiency and sarcopenia. Thus, nutritional disorder directly affects the course of disease, response to therapy and prognosis of the disease, which determines the need of assessment and correction of nutritional status during the observation and treatment of patients with PBC.

Keywords: nutritional status, malnutrition, malnutrition, primary biliary cholangitis



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

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Балтийский
федеральный
университет
им. Иммануила Канта,
Калининград

⁵ Омский
государственный
медицинский
университет

Принципы диагностики хронического гастрита, ассоциированного с патологическим дуоденогастральным рефлюксом: серия клинических наблюдений

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, С.В. Щелоченков,
к.м.н.^{4, 5}, М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН⁵,
С.И. Мозговой, д.м.н., проф.⁵, О.В. Гаус, к.м.н.⁵

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Щелоченков С.В., Ливзан М.А. и др. Принципы диагностики хронического гастрита, ассоциированного с патологическим дуоденогастральным рефлюксом: серия клинических наблюдений. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 64–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-64-74

В последние годы в структуре заболеваемости хроническим гастритом отмечается уменьшение доли Helicobacter pylori-ассоциированного гастрита при увеличении вклада других этиологических факторов. Помимо H. pylori-ассоциированного к числу наиболее часто диагностируемых в реальной клинической практике следует отнести химический гастрит, ассоциированный с развитием патологического дуоденогастрального рефлюкса. Увеличение распространенности в популяции делает крайне актуальным освещение вопроса диагностических возможностей при билиарном гастрите. Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации и анализа имеющихся данных о встречаемости, факторах риска, механизмах формирования, а также ключевых клинических, эндоскопических и патоморфологических признаках хронического гастрита, ассоциированного с патологическим дуоденогастральным рефлюксом, и проиллюстрирована серией наблюдений из реальной клинической практики.

Ключевые слова: патологический дуоденогастральный рефлюкс, химический гастрит, билиарный гастрит, атрофия слизистой оболочки желудка, кишечная метаплазия

Внимание отечественных и зарубежных исследователей, а также практикующих специалистов к проблеме ведения больных хроническим гастритом обусловлено не только высокой заболеваемостью и риском развития рака желудка при формировании атрофии слизистой оболочки желудка [1]. В последние десятилетия наметилась тенденция к изменению структуры этиологии гастрита с уменьшением доли вклада инфекции *Helicobacter pylori* и накоплением данных об участии других инфекционных и неинфекционных этиологических факторов, что обуславливает необходимость актуализации имеющихся сведений о других типах хронического гастрита.

Помимо *H. pylori*-ассоциированного к числу наиболее часто диагностируемых в реальной клинической практике следует отнести аутоиммунный и химический гастрит, который может быть связан как с приемом ряда лекарственных средств (лекарственно-индуцированная гастропатия) [2], так и с развитием патологического дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) [3, 4]. Билиарный гастрит (БГ) представляет собой вариант химического гастрита, где в качестве ведущего повреждающего фактора выступают желчные кислоты (ЖК), которые при длительном контакте со слизистой оболочкой желудка вследствие патологического ДГР приводят к ее поврежде-



нию [5, 6]. При этом может иметь место развивающаяся очаговая кишечная метаплазия как отражение реактивной перестройки слизистой оболочки, самостоятельно не имеющая отношения к предраковому каскаду [7–9].

Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации и анализа имеющихся данных о встречаемости, факторах риска, механизмах формирования, а также ключевых клинических, эндоскопических и патоморфологических признаках хронического гастрита, ассоциированного с патологическим ДГР, и проиллюстрирована серией наблюдений из реальной клинической практики.

Традиционно рефлюкс-гастрит считался частым осложнением частичной гастрэктомии (Бильрот II), применяемой при доброкачественных состояниях, таких как язва желудка. С момента открытия *H. pylori* в качестве этиологического фактора язвенной болезни и использования эффективных схем лечения антрэктомия по Бильрот II встречается все реже. Ожидается, что в дальнейшем распространенность такой ассоциированной с оперативным вмешательством гастропатии будет только снижаться [6, 8].

Существование стойкого рефлюкса желчи с забросом компонентов содержимого просвета двенадцатиперстной кишки (ДПК) в нормальный (неоперированный) желудок трудно верифицировать в клинической практике, поэтому истинная частота таких событий требует дальнейшего уточнения. Однако реактивные изменения слизистой оболочки желудка в отсутствие сведений о приеме лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, аспирина или каких-либо других специфических причин чаще всего индуцированы именно ДГР [6, 9].

По данным эпидемиологических исследований, на долю химического гастрита, ассоциированного с билиарным рефлюксом, приходится около 22% всех случаев хронического гастрита [10].

Известные на сегодня факторы риска, которые могут способствовать появлению патологического ДГР [6, 9, 11–15], можно разделить на несколько групп:

- анатомические изменения в зоне дуоденогастрального перехода (резекция желудка, гастроэнтеростомия, рукавная гастрэктомия, энтеростомия, пилоропластика);
- патология желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь (ЖКБ), включая период после холецистэктомии, глистно-паразитарные инвазии);
- моторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта.

Нарушение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта вызывает первичный БГ, а у лиц, у которых имеются структурные изменения, развивается вторичный БГ.

В основе развития БГ можно выделить два ключевых патогенетических фактора:

- ✓ *наличие патологического ДГР.* В развитии ДГР наряду с антиперистальтическим механизмом участвуют фактор повышения давления в ДПК и следу-

ющее за ним развитие хронической дуоденальной непроходимости (ХДН). Различают три стадии течения синдрома ХДН: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную [16, 17];

- ✓ *состав рефлюктата и его агрессивные свойства.*

В состав дуоденального содержимого, попадающего в просвет желудка при ДГР, входят желчные кислоты, панкреатический и дуоденальный сок с содержащимися в них ферментами. Основным компонентом желчи являются ЖК, среди которых выделяют первичные и вторичные. Первичные ЖК (холевая и хенодезоксихолевая) синтезируются из холестерина в гепатоцитах и находятся в конъюгированном состоянии с аминокислотами глицином или таурином в составе желчи в желчном пузыре вне процесса пищеварения [18]. При поступлении пищевого химуса происходит сокращение желчного пузыря, желчь выделяется в просвет ДПК, где она участвует в эмульгации жиров, активации липазы поджелудочной железы и всасывании гидрофобных веществ (холестерин, жирорастворимые витамины, растительные стероиды и др.). Часть первичных ЖК в терминальном отделе подвздошной кишки подвергается деконъюгации и с портальным кровотоком возвращается в печень, другая часть, достигая толстой кишки, дегидроксилируется под действием 7- α -гидроксилазы бактерий с образованием вторичных ЖК (литохолевая, дезоксилитохолевая) [19, 20]. Дезоксилитохолевая кислота путем пассивной диффузии может попадать в системный кровоток и участвовать в энтерогепатической циркуляции наравне с первичными ЖК, тогда как литохолевая кислота не реабсорбируется из-за ее плохой растворимости и выводится с калом [21]. Описанный цикл энтерогепатической циркуляции ЖК может повторяться до 10 раз в течение суток [22].

Известно, что ЖК и их соли оказывают основной повреждающий эффект на слизистую оболочку желудка. Во-первых, ЖК ингибируют активность фермента синтетазы оксида азота, способствуя таким образом повреждению ДНК, апоптозу и мутации клеток. Во-вторых, в условиях изменения pH ЖК видоизменяются, приобретая еще более цитотоксические свойства, которые обуславливают проникновение через клеточные мембраны, повреждая межклеточные контакты. Кроме того, на фоне низкого pH происходят увеличение обратной диффузии H^+ , стимуляция тучных клеток с последующей их дегрануляцией и высвобождением большого количества гистамина. В свою очередь, гистамин опосредует усиление секреции соляной кислоты, которая не только является фактором агрессии по отношению к слизистой оболочке желудка, но и потенцирует негативное действие самих ЖК. В-третьих, лизолецитин в составе желчи разрушает фосфолипидный слой клеточных мембран эпителия слизистой оболочки желудка [23–26].

Формированию порочного круга способствует то, что ДГР увеличивает секрецию гастрин G-клетками, который не только повышает продукцию соляной кислоты, но и ингибирует сокращение пилорического сфинктера [27].



Патогенез БГ также можно рассмотреть через призму дисбаланса между факторами агрессии и факторами защиты. Преобладание факторов агрессии ведет к снижению резистентности слизистой оболочки желудка [28].

Клиническая картина БГ складывается из синдрома диспепсии, а также симптомов, связанных с патологией гепатобилиарной системы, в ряде случаев заболевание протекает асимптомно [15]. Клинический симптомокомплекс синдрома диспепсии не имеет характерных отличий и может быть представлен как по типу эпигастральной боли, постпрандиального дистресс-синдрома, так и в смешанном варианте. Вместе с тем рядом авторов отмечена несколько более частая встречаемость в сравнении с гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, симптомов диспепсии, характерных для постпрандиального дистресс-синдрома (чувство тяжести в эпигастрии, чувство раннего насыщения) [6, 15, 29].

При опросе необходимо выяснить сопутствующие заболевания, сведения о приеме пациентом лекарственных препаратов и биологически активных добавок, способных вызвать лекарственно-индуцированную гастропатию, наследственный анамнез в отношении рака желудка. Диагностический поиск начинается с рутинных общеклинических обследований с оценкой симптомов тревоги, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (скрининговое исследование для выявления патологии печени, билиарного тракта и поджелудочной железы), выяснения статуса инфицирования *H. pylori*, проведения эндоскопического исследования желудка с забором гастробиоптатов по протоколу и последующим их патоморфологическим исследованием [30]. Методом выбора в отношении диагностики патологического ДГР в настоящее время является суточная рН-импедансометрия, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику между физиологическим и патологическим ДГР, количественный анализ эпизодов кислого, слабокислого и некислого рефлюкса [31]. Данный метод относится к инвазивным и имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность и не применяется в рутинной практике. Эндоскопическая диагностика воспалительных и дистрофических изменений слизистой оболочки желудка на фоне ДГР и установление их причинно-следственной связи представляют определенные трудности, что влечет за собой недооценку визуальных данных и ошибки в преемственности этапов обследования пациента: клиницист – эндоскопист – морфолог – клиницист. Основная проблема заключается в отсутствии валидированных эндоскопических критериев для определения формы ДГР: транзиторный или патологический рефлюкс. Именно второй вариант представляет наибольший интерес в качестве потенциального повреждающего слизистую оболочку желудка агента и должен подвергаться комплексной клинической и морфологической оценке.

Известно, что сама процедура эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) провоцирует ретроградное поступле-

ние дуоденального содержимого в желудок [32, 33]. Транзиторный билиарный рефлюкс характеризуется непродолжительным контактом со слизистой оболочкой желудка и, по-видимому, не приводит к ее значимому повреждению.

У пациентов с патологическим ДГР значение рН в просвете желудка значительно выше, поэтому отмечается более выраженная активность, степень воспаления, чем у пациентов без ДГР. Механизм повреждающего действия ДГР рассматривается как реализация прямого химического эффекта компонентов рефлюктата с нарушением целостности эпителиального барьера слизистой оболочки желудка. Нарушение функции эпителиального барьера приводит также к обратной диффузии ионов водорода и вторичному повреждению. Таким образом, подобный сочетанный характер повреждения приводит к ускоренному клеточному обновлению и гистамин-опосредованной сосудистой реакции в слизистой оболочке, которая проявляется отеком и гиперемией. Длительное повреждение эпителия способствует высвобождению других провоспалительных медиаторов, таких как тромбоцитарный фактор роста, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

У пациентов с ДГР в слизистой оболочке желудка развивается отек, появляются эрозивные дефекты. У пациентов после гастрэктомии с ДГР также может иметь место формирование полиповидных образований. Поверхностные эрозии могут возникать в более проксимальных участках культи желудка [6, 9].

В исследовании Y. J. Na и соавт. [34] было проведено комплексное клиничко-лабораторное, инструментальное и морфологическое обследование 75 человек с ДГР по данным ЭГДС. В качестве группирующей переменной был использован гистологический индекс билиарного рефлюкса. В исследовательских группах без статистических различий были выявлены следующие визуальные изменения слизистой оболочки желудка: очаговая гиперемия (38,7%), эрозии (37,3%), атрофические изменения (28,0%), рефлюкс-эзофагит (7,4%) и язвенные дефекты (8,0%).

В другом исследовании на основании эндоскопических данных проводили сравнительную оценку ДГР [35]. В исследовательской группе А ДГР характеризовался как однородная светло-желтая и зеленоватая желчь (ДГР типа А), у обследуемых исследовательской группы В в просвете желудка выявлялась неоднородная, вязкая, липкая желчь (ДГР типа В). Также была сформирована группа контроля – отсутствие ДГР и визуально различимых признаков повреждения слизистой. Количественно ДГР рассчитывали путем измерения кумулятивной радиоактивности над областью желудка при гепатобилиарной сцинтиграфии. Авторы пришли к выводу, что в сравнении с типом А эндоскопический тип В характеризовался избыточным ДГР и ассоциировался с большей степенью выраженности воспаления, увеличением частоты встречаемости кишечной метаплазии и эпителиальных образований слизистой оболочки желудка.

В исследовании D. Li и соавт. был выполнен сравнительный анализ тяжести поражения слизистой обо-

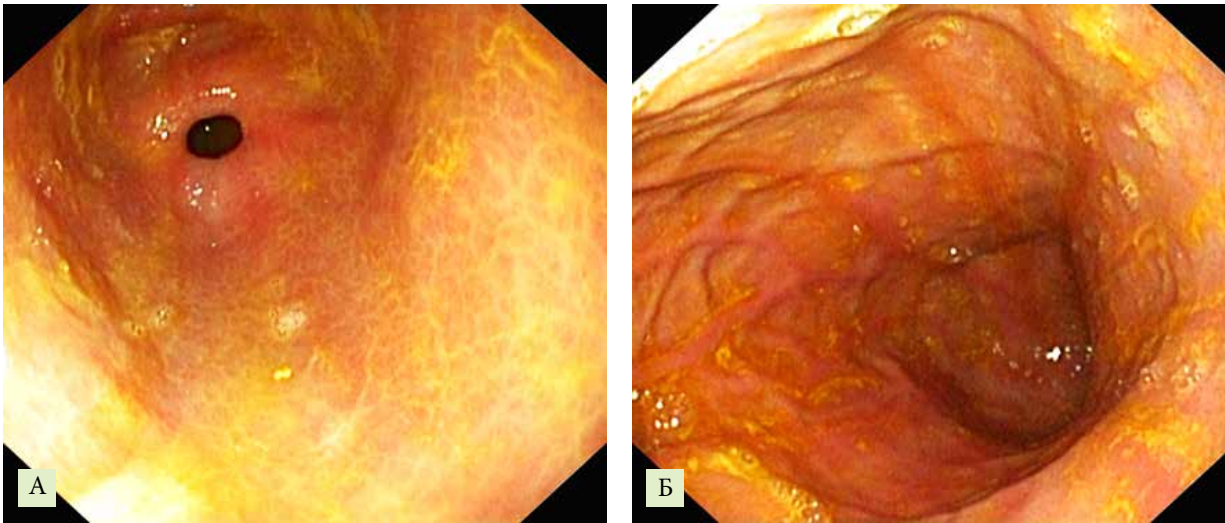


Рис. 1. Протокол ЭГДС пациентки 39 лет, обследование перед плановой холецистэктомией. В анамнезе: желчнокаменная болезнь (множественные конкременты желчного пузыря) с частыми приступами билиарной боли. *H. pylori* (-); препараты с язворагенным действием не принимала: А – антральный отдел желудка – в просвете большое количество неоднородной, липкой желчи по всем стенкам, подлежащая слизистая гиперемирована, отечная, разрыхлена; Б – тело желудка – в просвете большое количество неоднородной (хлопья), липкой желчи по всем стенкам, подлежащая слизистая гиперемирована, больше по вершинам складок, отечная, разрыхлена

лочки желудка на фоне ДГР в зависимости от степени выраженности и без ДГР в трех группах: хронический гастрит ($n = 27\ 807$), предраковые поражения слизистой оболочки желудка ($n = 1943$) и рак желудка ($n = 715$). Степень ДГР классифицировали на основании состояния слизистого озера при эндоскопии следующим образом: степень I – слизистое озеро без примесей дуоденального содержимого или светло-желтое слизистое озеро; степень II – желтовато-зеленое слизистое озеро и степень III – темно-желтое, вязкое и мутное слизистое озеро с включениями желчных пятен. На основании полученных данных была установлена положительная корреляционная связь между степенью ДГР и тяжестью поражения слизистой оболочки желудка, в том числе в аспекте риска рака желудка. Степени ДГР II и III с высокой частотой встречались в группах предраковых заболеваний и рака желудка [7].

С практической точки зрения, не имея в клинической практике доступных методик оценки количественного и качественного состава дуоденального рефлюктата в желудке, целесообразно детально описывать его визуальные характеристики во время рутинной ЭГДС. Эндоскопическими признаками потенциально патологического ДГР следует считать большой объем мутной, неоднородной желчи (в виде хлопьев, тяжей, комков), распределенной по всем стенкам желудка, в сочетании с ее высокими адгезивными свойствами (эвакуация рефлюктата частичная, полное отмывание слизистой возможно только при форсированной подаче воды) (рис. 1). После эвакуации из желудка дуоденального секрета в участках контакта рефлюктата со слизистой оболочкой желудка определяются гиперемия, выраженный отек и утолщение

складок желудка, в антральном отделе желудка с высокой частотой выявляется эндоскопически различимая кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка (рис. 2). Транзиторный ДГР имеет иные визуальные характеристики (рис. 3): светлая, однородная желчь в виде светло-желтого и зеленоватого полупрозрачного озера, локализованного по большой кривизне желудка, без следов желчи по другим стенкам, рефлюктат полностью эвакуи-

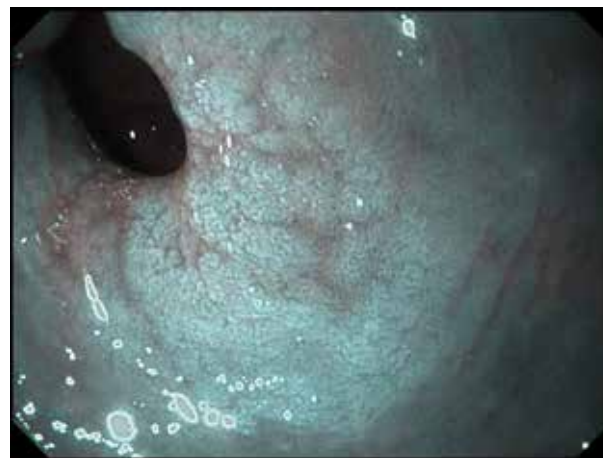


Рис. 2. Протокол ЭГДС пациентки 42 лет, скрининговое обследование. В анамнезе: холецистэктомия (пять лет после оперативного вмешательства). *H. pylori* (-); препараты с язворагенным действием не принимала. Осмотр в режиме мультиспектральной визуализации (Versatile Intelligent Staining Technology, VIST). Кишечная метаплазия слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне ДГР: белесовато-серые, слегка возвышающиеся в просвет участки слизистой оболочки с шероховатой поверхностью



Рис. 3. Протокол ЭГДС пациентки 38 лет, обследование в связи с неспецифическими диспепсическими жалобами. Тело желудка, большая кривизна: полупрозрачная светлая однородная желчь, складки не изменены, извиты, слизистая бледно-розовая, визуальна не изменена

ируется из желудка, подлежащая слизистая без явных патологических изменений.

Микроскопически реактивный гастрит в ответ на заброс рефлюктата характеризуется фовеолярной гиперплазией различной степени с появлением извитости контура ямок и удлинением желудочных валиков, наличием регенераторных изменений эпителия, а также снижением продукции муцина, уменьшением высоты с потерей столбчатой формы эпителия (так называемая кубоидизация), увеличением числа митозов, гиперхромией ядер, иногда поверхностными эрозиями, а также признаками полнокровия сосудов и отеком собственной пластинки слизистой оболочки желудка с пролиферацией пучков гладкомышечных клеток. Прекращение поступления рефлюктата обычно приводит к восстановлению слизистой оболочки желудка. В ответ на повреждение может развиваться очаговая кишечная метаплазия, которая не имеет отношения к канцерогенезу. Обычно развитие таких изменений ограничивается антральным отделом. Для обсуждения данного риска имеет смысл характеризовать изменения по принятым системам мониторинга, прежде всего OLGA-system, поскольку изменения, обусловленные ДГР, могут накладываться/сочетаться с проявлениями *H. pylori*-ассоциированного и эксхеликобактерного гастрита [6, 9, 36].

С целью демонстрации этапности обследования пациентов с БГ приводим собственные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 49 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на умеренной интенсивности боли в эпигастриальной области и в правом подреберье преимущественно после еды без иррадиации, чувство тяжести, переполнения в эпигастриальной об-

ласти после еды. Преимущественно по утрам и при погрешностях в питании отмечала горечь во рту, отрыжку воздухом, реже – съеденной пищей; стул ежедневный, оформленный, без видимых патологических примесей.

Анамнез жалоб около трех лет с прогрессирующим нарастанием частоты и выраженности симптомов за последний год, самостоятельно принимала ингибиторы протонной помпы, антациды, спазмолитики с нестойким положительным эффектом. Обследовалась на инфекцию *H. pylori* три года назад методом быстрого уреазного теста биоптата, полученного при ЭГДС. Из заключения протокола ЭГДС: эритематозная гастропатия, очаговая атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. Проведена эрадикационная терапия – стандартная тройная схема, продолжительностью 10 дней, контроль лечения – антиген *H. pylori* в кале не обнаружен. Хронические заболевания отрицает. Перенесенные оперативные вмешательства: плановая лапароскопическая холецистэктомия пять лет назад по поводу хронического калькулезного холецистита, протекавшего с частыми эпизодами билиарной боли. При объективном осмотре: кожный покров и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, язык влажный, обложен налетом желтоватого цвета на спинке, живот мягкий, не вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии и по ходу ободочной кишки, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Проведено общеклиническое лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой печеночных проб – показатели в пределах референсных значений. Результаты ¹³C-уреазного дыхательного теста – 2,1‰ (референсные значения < 3,0‰).

Выполнено УЗИ органов брюшной полости, по результатам которого выявлены признаки диффузных изменений печени; конкрементов, расширения общего желчного протока не выявлено.

По результатам колоноскопии органических заболеваний толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки не выявлено.

Пациентке проведена ЭГДС: пищевод без визуальных изменений; кардия смыкается; в просвете желудка большое количество неоднородной желчи в виде хлопьев и нитей по всем стенкам, плотно фиксированной к слизистой (выполнено отмывание слизистой, содержимое полностью аспирировано) (рис. 4). Перистальтика симметричная, прослеживается по всем стенкам; складки средней величины, отечные, полностью не расправляются при инсuffляции. Слизистая оболочка в теле желудка неравномерно гиперемирована, отечная, разрыхлена, изменения более выражены по вершинам складок, рисунок собирательных венул по малой кривизне сохранен, граница атрофии на уровне верхней трети по малой кривизне. Слизистая антрального отдела диффузно гиперемирована, отечная, с очаговой атрофией, в препилорическом отделе несколько приподнятые участки белесоватой рыхлой слизистой, при осмотре в режиме узкоспект-

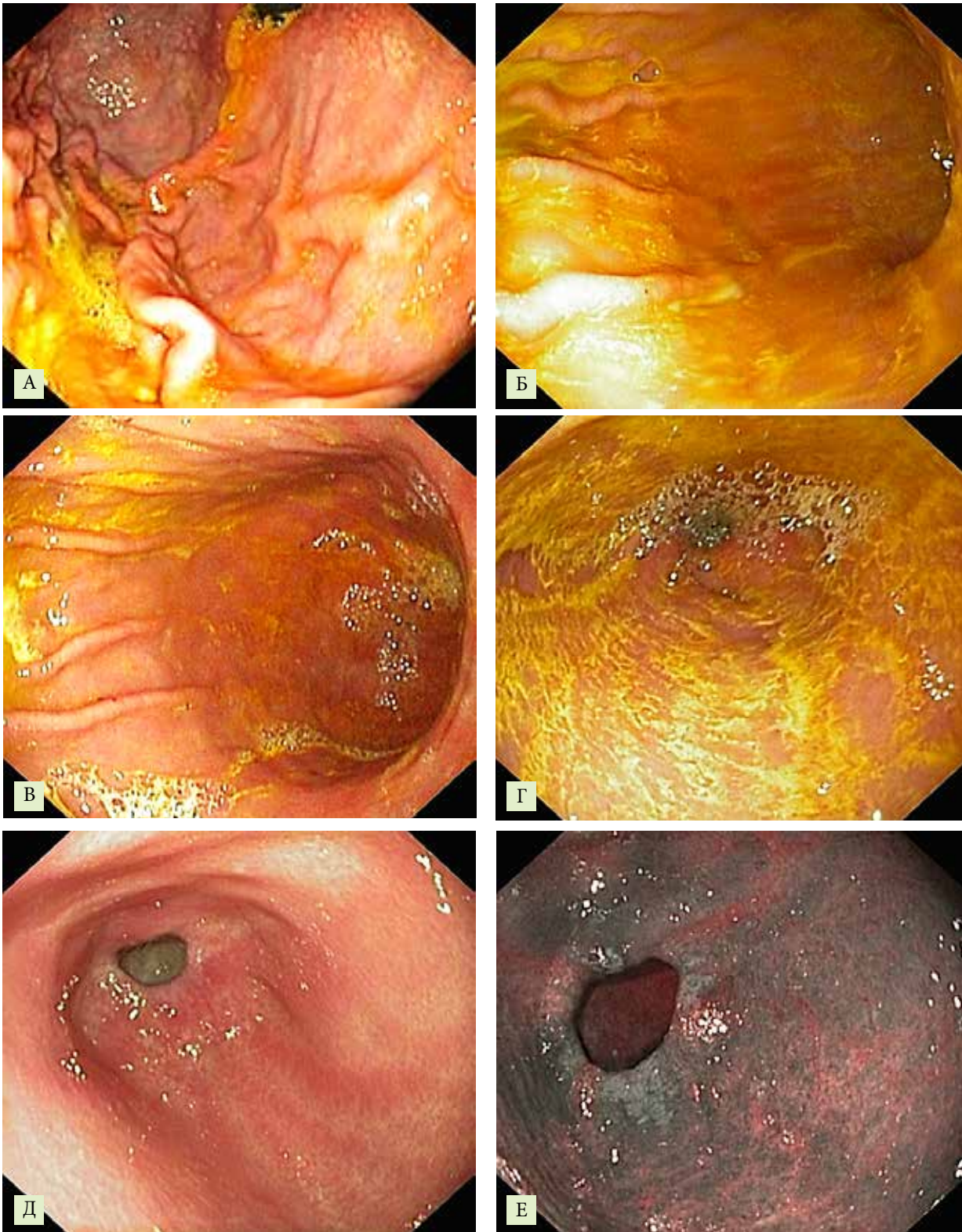


Рис. 4. Протокол ЭГДС пациентки 49 лет: А-Г – в просвете желудка большое количество неоднородной желчи по всем стенкам, плотно фиксированной к слизистой; Д – антральный отдел желудка после отмывания слизистой (осмотр в белом свете): слизистая диффузно гиперемирована, отечная, разрыхлена, в препилорическом отделе участки белесоватой рыхлой слизистой; Е – антральный отдел желудка (осмотр в режиме NBI): признаки гиперплазии фовеолярного эпителия, кишечная метаплазия слизистой препилорического отдела

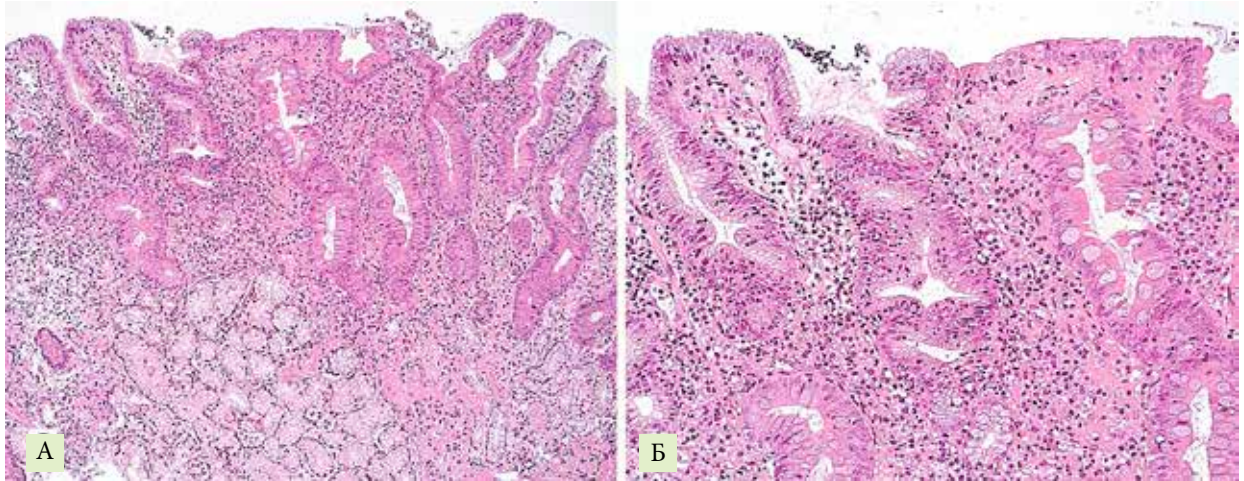


Рис. 5. Биопсийный материал из препилорического отдела желудка. Признаки полной кишечной метаплазии (бокаловидные клетки, разделенные цилиндрическим каемчатым эпителием). Косвенные признаки эрозивно-язвенного дефекта: полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация собственной пластинки, регенераторная трансформация покровно-ямочного эпителия с наличием многочисленных межэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 100$; Б – $\times 200$

ральной визуализации – эндоскопические признаки кишечной метаплазии.

Выполнена биопсия по Сиднейскому протоколу: два биоптата из антрального отдела (малая/большая кривизна), один биоптат из угла желудка, два биоптата из тела желудка (малая/большая кривизна). В отдельный флакон помещены два биоптата слизистой оболочки препилорического отдела желудка с эндоскопическими признаками кишечной метаплазии.

Луковица ДПК не деформирована, содержимое – желчь, слизистая не изменена, слизистая постбульбарных отделов не изменена, в просвете большое количество пенистой желчи. Большой дуоденальный сосочек в типичном месте, не изменен. Заключение: эритематозная гастропатия (может соответствовать гастропатии, ассоциированной с патологическим дуоденогастральным рефлюксом); очаговая атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (С-1 по Kimura – Takemoto); эндоскопические признаки кишечной метаплазии слизистой препилорического отдела желудка.

По результатам морфологического исследования с оценкой гастробиоптатов по системе OLGA: стадия I, степень II, в образцах из препилорического отдела полная (тонкокишечная) метаплазия (рис. 5). По результатам комплексного обследования установлен диагноз: «Хронический гастрит, ассоциированный с патологическим дуоденогастральным рефлюксом, стадия I, степень II. Стеатоз. ЖКБ. Состояние после лапароскопической холецистэктомии. Дисфункциональное расстройство сфинктера Одди по билиарному типу».

Пациентке рекомендовано сбалансированное питание три-четыре раза в день, ведение пищевого дневника для выявления продуктов – триггеров симптомов диспепсии.

Медикаментозная терапия включала итоприда гидрохлорид 50 мг три раза в день в течение четырех недель, ребамипид 100 мг три раза в день в течение восьми недель, урсодезоксихолевую кислоту 500 мг однократно перед сном в течение 12 недель.

На фоне проводимого лечения через четыре недели абдоминальный болевой синдром купирован, уменьшились проявления диспепсии. При контрольной ЭГДС на 12-й неделе отмечена положительная эндоскопическая динамика в виде уменьшения гиперемии, отека слизистой.

Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 18 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на умеренной интенсивности приступообразные боли в эпигастрии, чувство тяжести, переполнения, раннего насыщения, отрыжку горьким, по утрам тошноту; изжога несколько раз в неделю. Симптомы усиливались при употреблении жирной пищи, алкоголя. Стул оформленный или полужидкий один-два раза в день, кал без видимых патологических примесей.

Жалобы разной степени выраженности беспокоят с подросткового возраста, неоднократно обследовался, лечился у педиатра, детского гастроэнтеролога с нестойким положительным эффектом. Ранее ЭГДС не проводили, согласно протоколу УЗИ из детской поликлиники – перегиб желчного пузыря. По данным записей амбулаторной карты, в анамнезе пролапс митрального клапана второй степени; плосковальгусные стопы, плоскостопие третьей степени; сколиоз второй степени; диспластические изменения шейного отдела позвоночника.

При объективном осмотре: астенического телосложения, пониженного питания, рост 189 см, вес 63 кг, индекс массы тела по Кетле $17,6 \text{ кг/м}^2$ (дефицит массы тела), кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, язык слегка обложен

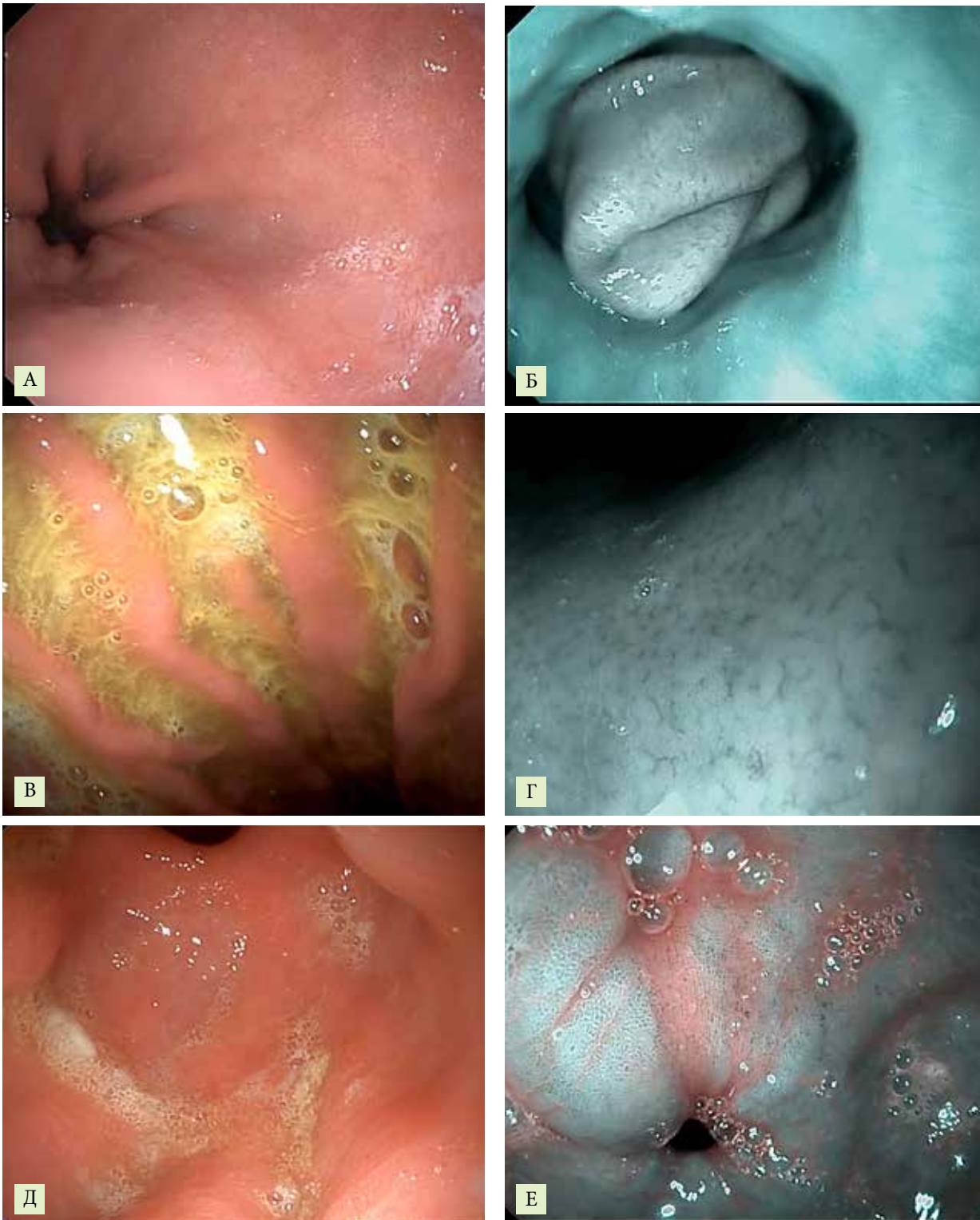


Рис. 6. Протокол ЭГДС пациента 18 лет: А – скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (осмотр в белом свете); Б – гастроэзофагеальный пролапс (осмотр в режиме мультиспектральной визуализации VIST); В – тело желудка: в просвете большое количество неоднородной желчи (осмотр в белом свете); Г – тело желудка, малая кривизна: прослеживается регулярный рисунок собирательных венул – эндоскопический признак отсутствия инфекции *H. pylori* (осмотр в режиме мультиспектральной визуализации VIST); Д – антральный отдел желудка: в просвете пеннистая желчь, слизистая гиперемирована, отечная; Е – антральный отдел желудка – в просвете желчь, слизистая с признаками реактивных изменений фовеолярного эпителия (осмотр в режиме мультиспектральной визуализации VIST)

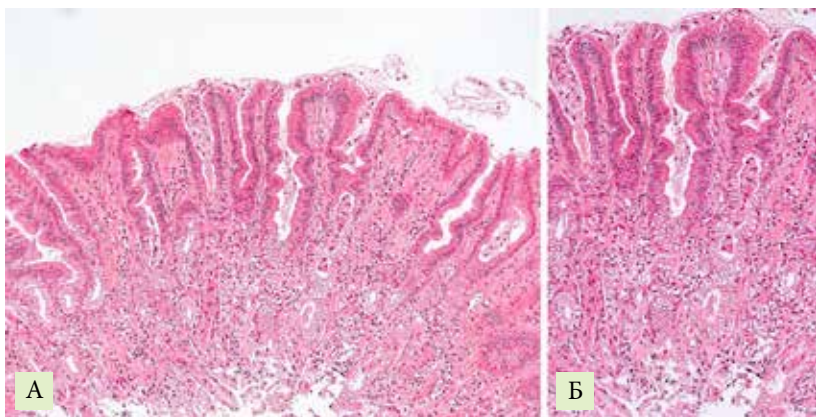


Рис. 7. Биопсийный материал из антрального отдела желудка пациента 18 лет. Реактивные изменения слизистой оболочки: признаки фовеолярной гиперплазии (извитые ямки, удлиненные валики), снижение слизиобразования в покровно-ямочном эпителии, отек собственной пластинки с эктазированными капиллярами. Также присутствует умеренная мононуклеарная (лимфоплазмоцитарная) инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 100$; Б – $\times 200$

белым налетом. Живот мягкий, симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации чувствительный в эпигастрии, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Проведено обследование: клинический, биохимический анализы крови с оценкой печеночных проб – показатели в пределах нормы; ^{13}C -уреазный дыхательный тест на *H. pylori* – отрицательный. По данным УЗИ органов брюшной полости: аномалия формы желчного пузыря, признаки билиарного сладжа (в просвете желчного пузыря взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляется при изменении положения тела пациента), нефроптоз с обеих сторон.

Протокол ЭГДС: просвет пищевода округлой формы, свободно проходим, в просвете слизь, желчь в большом количестве (рис. 6). Слизистая пищевода в нижней трети утолщена. Сосудистый рисунок дистальной части пищевода не прослеживается; кардия не смыкается, чрезмерно подвижна, расположена на уровне 38 см от резцов, хиатальное сужение на уровне 40 см от резцов, при срыгивании определяется гастроэзофагеальный пролапс. Желудок с каскадной деформацией, хорошо расправляется при инсуффляции, в просвете большое количество желчи, слизистая отмыта, содержимое аспирировано. При инверсионном осмотре: кардия не полностью охватывает аппарат, при срыгивании определяется гастроэзофагеальный пролапс. Складки слизистой средней величины, извиты, при инсуффляции расправляются практически полностью. Слизистая в теле желудка умеренно диффузно гиперемирована, отечная, по малой кривизне прослеживается регулярный рисунок собирательных венул. Слизистая антрального отдела умеренно гиперемирована, отечная. Привратник округлой формы, смыкается, свободно проходим, во время проведения исследования выраженный ДГР.

Выполнена биопсия по Сиднейскому протоколу: два биоптата из антрального отдела (малая/большая кривизна), один биоптат из угла желудка, два биоптата из тела желудка (малая/большая кривизна).

Луковица ДПК округлой формы, не деформирована, слизистая не изменена. Постбульбарные отделы ДПК не деформированы, слизистая розовая. В просвете пенная желчь. Большой дуоденальный сосочек визуально не изменен. Заключение: эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; эритематозная гастропатия (может соответствовать гастропатии, ассоциированной с патологическим ДГР).

По результатам морфологического исследования гастробиоптатов с оценкой по OLGA: стадия 0, степень II, фовеолярная гиперплазия (рис. 7).

Выполнена рентгеноскопия пищевода (с функциональными пробами на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы), желудка, двенадцатиперстной кишки. Заключение: аксиальная хиатальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, каскадная деформация желудка.

По результатам обследования пациенту установлен диагноз: «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма, неосложненное течение. Скользящая аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит, ассоциированный с патологическим дуоденогастральным рефлюксом, стадия 0, степень II. ЖКБ. Предкаменная стадия: билиарный сладж в виде взвеси гиперэхогенных частиц».

Пациенту даны рекомендации по коррекции образа жизни и питанию. Медикаментозная терапия включала рабепразол 20 мг за 30 минут до завтрака в течение четырех недель, ребампид 100 мг три раза в день в течение четырех недель, урсодезоксихолевую кислоту 750 мг перед сном в течение 12 недель с последующим УЗИ-контролем, суспензию натрия альгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат 10 мл по требованию при изжоге.

При контрольном осмотре через две недели отмечена положительная динамика в виде купирования изжоги, уменьшения абдоминального болевого синдрома. Приведенные клинические наблюдения наглядно демонстрируют два наиболее типичных клинических фенотипа пациентов с БГ. В первом случае четко прослеживается нарастание симптомов диспепсии в отдаленном периоде после холецистэктомии. Длительный и стойкий рефлюкс дуоденального содержимого, по-видимому с измененным составом желчных кислот, вызвал воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки желудка. Оценку эндоскопических и морфологических данных осложняло наличие в анамнезе *H. pylori*-ассоциированного гастрита, о чем свидетельствовали характер распространения атрофии слизистой оболочки и кишечная метаплазия. Кишечную метаплазию в антральном отделе желудка можно гипотетически расценивать в качестве проявления перенесенного *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а также как компенсаторную



реакцию слизистой оболочки желудка на длительный контакт с агрессивным дуоденальным содержимым. Более надежным критерием БГ могут служить изменения фовеолярного эпителия, которые косвенно оценивают при эндоскопическом исследовании и верифицируют морфологически.

Второе клиническое наблюдение демонстрирует другой важный аспект в развитии БГ – диспластико-зависимые состояния. Для пациента характерны множественные внешние и висцеральные стигмы недифференцированной дисплазии соединительной ткани: астеническое телосложение, изменения костно-мышечной системы, висцероптоз, малые аномалии строения внутренних органов. Патогенез развития БГ в данном случае является полифакторным, что обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к его коррекции. С практической точки зрения пациенты с дисплазией соединительной ткани должны составлять отдельную группу риска по развитию моторно-тонических расстройств пилоробульбарной зоны и формированию условий для развития патологического ДГР.

Заключение

Несмотря на увеличение доли БГ в общей структуре хронических гастритов, осведомленность клиницистов о методах диагностики и подходах к терапии

заболевания остается крайне низкой. БГ развивается вследствие патологического ДГР, который может быть связан с нарушением моторики верхних отделов пищеварительного тракта, анатомическими изменениями в зоне дуоденогастрального перехода в результате хирургических вмешательств и при наличии сопутствующей патологии желчевыводящих путей. При патологическом ДГР воздействие агрессивных компонентов рефлюктата ассоциировано с развитием реактивных изменений слизистой оболочки желудка (фовеолярная гиперплазия) при отсутствии выраженных признаков хронического воспаления и колонизации *H. pylori* на фоне характерной эндоскопической картины (гиперемия и отек слизистой оболочки пилородуоденальной зоны, пятна желчи на поверхности, эрозии). Однако указанные признаки являются неспецифичными, поэтому для верификации БГ необходимо сопоставление эндоскопической и морфологической картины с клиническими данными, направленными, прежде всего, на выявление факторов риска формирования патологического ДГР (наличие сопутствующих заболеваний билиарного тракта, предшествующие оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе) и исключение других этиологических факторов (прием лекарственных препаратов, инфекция *H. pylori*). ☉

Литература

1. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (6): 427–432.
2. Bordin D.S., Livzan M.A., Gaus O.V., et al. Drug-associated gastropathy: diagnostic criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (13): 2220.
3. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64 (9): 1353–1367.
4. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И., Телятникова Л.И. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (5): 244–251.
5. Shi X., Chen Z., Yang Y., Yan S. Bile reflux gastritis: insights into pathogenesis, relevant factors, carcinomatous risk, diagnosis, and management. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2022; 2022: 2642551.
6. Livzan M.A., Mozgovo S.I., Gaus O.V., et al. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (2): 186.
7. Li D., Zhang J., Yao W.Z., et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: a retrospective study. *J. Dig. Dis.* 2020; 21 (4): 222–229.
8. Bruzzi M., Chevallier J.M., Czernichow S. One-anastomosis gastric bypass: why biliary reflux remains controversial? *Obes. Surg.* 2017; 27 (2): 545–547.
9. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002; 51 (3): 351–355.
10. Chen L., Zhu G., She L., et al. Analysis of risk factors and establishment of a prediction model for endoscopic primary bile reflux: a single-center retrospective study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 758771.
11. Aprea G., Canfora A., Ferronetti A., et al. Morpho-functional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg.* 2012; 12 (Suppl. 1): S5.
12. Pizza F., D'Antonio D., Lucido F.S., et al. Postoperative clinical-endoscopic follow-up for GERD and gastritis after one anastomosis gastric bypass for morbid obesity: how, when, and why. *Obes. Surg.* 2020; 30 (11): 4391–4400.
13. Zabolos B., Sakorafas G.H., Kouroukli I., et al. Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery. *World J. Surg.* 2006; 30 (6): 1043–1049.
14. McCabe M.E. 4th, Dilly C.K. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (9): 1389–1392.
15. Lake A., Rao S.S.C., Larion S., et al. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 27 (3): 400–407.
16. Галиев Ш.З., Амиров Н.Б. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита. Вестник современной клинической медицины. 2015; 8 (2): 50–61.
17. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Хроническая дуоденальная непроходимость и принципы консервативной терапии. *Новости медицины и фармации.* 2011; 367 (2): 5–7.
18. Liu H., Hu C., Zhang X., Jia W. Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (1): 13–20.



19. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019; 2 (13): 52–56.
20. Stellaard F, Sackmann M., Berr F, Paumgartner G. Simultaneous determination of pool sizes and fractional turnover rates, of deoxycholic acid, cholic acid and chenodeoxycholic acid in man by isotope dilution with ²H and ¹³C labels and serum sampling. Biomed. Environ. Mass Spectrom. 1987; 14 (11): 609–611.
21. Zwartjes M.S.Z., Gerdes V.E.A., Nieuwdorp M. The role of gut microbiota and its produced metabolites in obesity, dyslipidemia, adipocyte dysfunction, and its interventions. Metabolites. 2021; 11 (8): 531.
22. Dawson P.A. Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. Handb. Exp. Pharmacol. 2011; 201: 169–203.
23. Goldman A., Shahidullah M., Goldman D., et al. A novel mechanism of acid and bile acid-induced DNA damage involving Na⁺/H⁺ exchanger: implication for Barrett's oesophagus. Gut. 2010; 59 (12): 1606–1616.
24. Bechi P, Amorosi A., Mazzanti R., et al. Reflux-related gastric mucosal injury is associated with increased mucosal histamine content in humans. Gastroenterology. 1993; 104 (4): 1057–1063.
25. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. Терапевтический архив. 2017; 89 (1): 128–133.
26. Choi J., Kim S.G., Yoon H., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 12 (5): 793–800.e1.
27. He Q, Liu L., Wei J., et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. Cell. Death Discov. 2022; 8 (1): 158.
28. Oshima T., Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. J. Gastroenterol. 2016; 51 (8): 768–778.
29. Keighley M.R., Asquith P, Alexander-Williams J. Duodenogastric reflux: a cause of gastric mucosal hyperaemia and symptoms after operations for peptic ulceration. Gut. 1975; 16 (1): 28–32.
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 70–99.
31. Barrett M.W., Myers J.C., Watson D.I., Jamieson G.G. Dietary interference with the use of Biletec to assess bile reflux. Dis. Esophagus. 1999; 12 (1): 60–64.
32. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V., et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. Rom. J. Morphol. Embryol. 2005; 46 (4): 269–274.
33. Al-Bayati S., Alnajjar A.S. Evaluation of the gastrointestinal clinical, endoscopic, and histological findings in patients with bile reflux diseases: a cross-sectional study. Mustansiriya Med. J. 2019; 18 (1): 10–15.
34. Na Y.J., Chung K.W., Yi S.Y. Clinicopathologic characteristics and gallbladder dysfunction in patients with endoscopic bile reflux. Ewha Med. J. 2013; 36 (1): 18–25.
35. Chang W.K., Lin C.K., Chuan D.C., Chao Y.C. Duodenogastric reflux: proposed new endoscopic classification in symptomatic patients. J. Med. Sci. 2016; 36: 1–5.
36. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2008; 10 (8): 15–20

Principles for Diagnosing Chronic Gastritis Associated with Pathological Duodenogastric Reflux: a Series of Clinical Observations

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, S.V. Shchelochkov, PhD^{4,5}, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS⁵, S.I. Mozgovoy, PhD, Prof.⁵, O.V. Gaus, PhD⁵

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ The Immanuel Kant Baltic Federal University

⁴ Tver State Medical University

⁵ Omsk State Medical University

Contact person: Olga V. Gaus, gaus_olga@bk.ru

In recent years in the structure of the incidence of chronic gastritis, there has been a decrease in the proportion of Helicobacter pylori-associated gastritis, but the contribution of other etiological factors is increasing. In addition to H. pylori, one of the most frequently diagnosed gastritis in real clinical practice is chemical gastritis, associated with the development of pathological duodenogastric reflux. The increase in prevalence makes the issue of diagnosing biliary gastritis relevant. This publication was prepared with the aim of systematizing and analyzing available data on the incidence, risk factors, mechanisms of formation, as well as clinical, endoscopic and pathomorphological signs of biliary gastritis and is illustrated by a series of observations from real clinical practice.

Keywords: pathological duodenogastric reflux, chemical gastritis, biliary gastritis, atrophy of the gastric mucosa, intestinal metaplasia

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

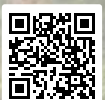
СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРоницаемости СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4, 5



Ребамипид включен в клинические рекомендации в качестве препарата первой линии для лечения хронического гастрита и симптомов диспепсии с максимальным уровнем убедительности рекомендаций (A) и максимальным уровнем достоверности доказательств (1)⁶

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.rebagit.ru



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11). 4. Гриневич В.Б., Тубонина И.В., Дошниця В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. 6. Клинические рекомендации РГА «гастрит и дуоденит», одобренные Министерством здравоохранения, 2021.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru.

РЕКЛАМА

ЛП-001831



¹ Городская
клиническая больница
им. С.П. Боткина,
Москва

² Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования, Москва

³ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
университет)

Коррекция гепатоцеллюлярной недостаточности путем внутриворотального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга при циррозе печени: опыт ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

А.В. Шабунин, академик РАН, д.м.н., проф.^{1,2}, В.В. Бедин, д.м.н.^{1,2},
Ч.С. Павлов, д.м.н., проф.^{1,3}, О.Н. Левина, к.м.н.¹, П.А. Дроздов, к.м.н.^{1,2},
Ю.А. Олейник¹, Г.М. Чеченин, к.м.н.^{1,2}, В.А. Цуркан¹

Адрес для переписки: Оксана Николаевна Левина, levinaoks@mail.ru

Для цитирования: Шабунин А.В., Бедин В.В., Павлов Ч.С. и др. Коррекция гепатоцеллюлярной недостаточности путем внутриворотального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга при циррозе печени: опыт ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 76–80.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-76-80

Гепатоцеллюлярная недостаточность является одним из основных проявлений цирроза печени. В настоящее время компенсация белково-синтетической функции печени возможна только путем проведения заместительной терапии или радикальной операции – трансплантации печени. В течение последних десятилетий ведется поиск способов лечения печеночной недостаточности, в том числе связанных с использованием клеточной терапии. В литературе имеются данные, указывающие на положительные эффекты введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга для коррекции клинических проявлений острой и хронической печеночной недостаточности. Данное клиническое наблюдение демонстрирует безопасность и клиническую эффективность внутриворотального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга, полученных путем афереза после стимуляции гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором.

Ключевые слова: моноклеарные клетки аутологичного костного мозга, клеточная терапия, стволовые клетки, гепатоцеллюлярная недостаточность, внутриворотальное введение, цирроз печени, трансплантация печени

Введение

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени [1]. По данным ВОЗ, смертность от заболеваний печени в мире в 2016 г. составила 40,3 человек на 100 тыс. населения. Летальность от ЦП различной этиологии и его осложнений в Москве в 2021 г. составила 1810 случаев – 48,6% от всех летальных исходов, связанных с заболеваниями органов пищеварения. Внутрибольничная смертность от ЦП превышает об-

щегоспитальную в 7,2 раза. Таким образом, бремя летальности от осложнений ЦП диктует необходимость поиска новых способов лечения печеночной недостаточности. Наиболее эффективным и зачастую единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических заболеваний печени служит трансплантация печени [2]. В связи с совершенствованием трансплантологической помощи показания к включению в лист ожидания расширяются, как следствие, возрастает неравенство между растущим числом пациентов, нуждающихся в лечении, и сохраняющимся «плато» числа трансплантатов, взятых от умерших доноров, что



приводит к увеличению длительности ожидания [3, 4]. От 4,95 до 22,3% пациентов ежегодно выбывают из листа ожидания по причине смерти (UNOS, 2011 [4]). Летальность среди реципиентов, ожидающих пересадки печени, по данным С.В. Готье, достигает 57,4%. Длительность нахождения пациентов в листе ожидания часто превышает два года, а летальность на сегодня в ряде регионов превышает 40% [5].

Коррекция печеночной недостаточности является одной из сложнейших проблем у пациентов на стадии ЦП. В России для лечения ЦП наиболее часто назначаются гепатопротекторы, эффективность которых для коррекции гепатоцеллюлярной недостаточности спорна и требует проведения дальнейших исследований [6–8]. Применение этой группы препаратов как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения пациентов с ЦП является предметом дискуссий [6].

В мире постоянно ведется поиск новых способов восстановления синтетической функции печени. В настоящее время в клиническую практику внедрены молекулярные абсорбирующие рециркулирующие системы (MARS) и модули для сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (FPSA), протезирующие белково-синтетическую функцию печени, однако применение этих методов ограничивается высокой стоимостью и кратковременным клиническим эффектом [9].

Перспективным методом коррекции гепатоцеллюлярной недостаточности представляется использование клеточной терапии, основанной на применении регенеративного потенциала стволовых клеток взрослого организма для лечения ряда тяжелых заболеваний, в том числе ЦП [10–14]. Установлено, что введение мезенхимальных и мононуклеарных стволовых клеток способно индуцировать дедифференцировку зрелых гепатоцитов в овальные клетки, экспрессирующие маркеры стволовых и родоначальных клеток печени и способные к созреванию в пролиферирующие гепатоциты [2, 15, 16]. По данным ресурса clinicaltrials.gov, к 2022 г. зарегистрировано 132 клинических исследования, направленных на исследование эффективности применения стволовых клеток при патологии печени. По результатам большинства исследований, клинические эффекты введения клеток оцениваются авторами как положительные, что позволяет считать применение клеток костного мозга безопасным и перспективным методом лечения печеночной недостаточности [12, 13, 17–24].

Клинический случай

Пациентка П., 38 лет, в сентябре 2021 г. госпитализирована с жалобами на иктеричность кожи и склер, увеличение размеров живота, слабость, сонливость. Два года назад при развитии первого эпизода декомпенсации цирроза зафиксировано наличие асцита, желтухи, печеночной энцефалопатии, что послужило основанием для экстренной госпитализации. Установлен диагноз острого алкогольного гепатита на фоне цирроза печени смешанного генеза (вирусный гепатит С, алкогольный). В стационаре проведена терапия преднизолоном в стартовой дозе 5 мг/кг в сутки с последующим снижением и отменой. С января 2020 г. пациентка полностью отказалась от употребления

алкоголя (шкала AUDIT – 4 балла). В течение последующих 18 месяцев было трижды проведено стационарное лечение в связи с нарастанием желтухи и асцитического синдрома. В июне 2021 г. при очередной госпитализации проведено лигирование варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) второй степени. В июле 2021 г. консультирована в центре лечения вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, выявлена репликация вируса гепатита С и проведена противовирусная терапия софосбувиром и даклатасвиром с последующим достижением вирусологического ответа. В связи с сохраняющейся гепатоцеллюлярной недостаточностью рекомендована консультация трансплантолога. После дообследования пациентка включена в лист ожидания на трансплантацию печени. В ноябре 2021 г. после получения согласия этического комитета РМАНПО на проведение клинического исследования внутриворотного введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга пациентке предложено участие в протоколе исследования. После подписания информированного согласия и подтверждения наличия ультразвукового окна проведена пункция воротной вены. Предварительно оценены исходный статус больной: Child – Pugh – Turcotte – класс С, MELD-Na – 18 баллов, исходное качество жизни по опроснику SF-36: физическое и психическое здоровье – 38 и 42 балла соответственно. На стационарном этапе проведено лечение: альбумин 25% – 100 мл в/в ежедневно в течение семи суток, трансфузия свежзамороженной плазмы – три дозы, таблетки спиринолактон 300 мг/сут, таблетки фуросемид 40 мг утром ежедневно, таблетки метронидазол 500 мг для деконтаминации кишки с целью снижения степени печеночной энцефалопатии (на амбулаторном этапе пациентка в течение трех недель принимала таблетки рифаксимин 1200 мг/сут без значимого клинического эффекта). Первым этапом проведена стимуляция костного мозга путем введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в дозе 900 мкг/сут в течение четырех суток, введение препарата не сопровождалось побочными эффектами. На четвертые сутки в общем анализе крови отмечалось повышение уровня лейкоцитов до $24,5 \times 10^9/\text{л}$, методом проточной цитофлуориметрии выявлена достаточная концентрация CD34+, после чего в условиях отделения трансплантации костного мозга проведена установка туннельного катетера (в кубитальную вену), путем афереза с использованием сепаратора Spectra Optia проведена мобилизация мононуклеарных клеток (МНК) аутологичного костного мозга из периферической крови. Полученная культура клеток в условиях термоконтейнера была направлена в лабораторию, где выполнен качественный анализ МНК аутологичного костного мозга и популяции CD34+ с оценкой их жизнеспособности при проточной цитофлуориметрии, ресуспензирование МНК с последующей шоковой заморозкой.

Через двое суток в операционной под местной анестезией после пункционной биопсии печени под УЗ-навигацией выполнена пункция воротной вены. В стволе воротной вены установлен катетер, выполнена портография 20 мл водорастворимого контрастного препарата, определена оптимальная скорость введения МНК –

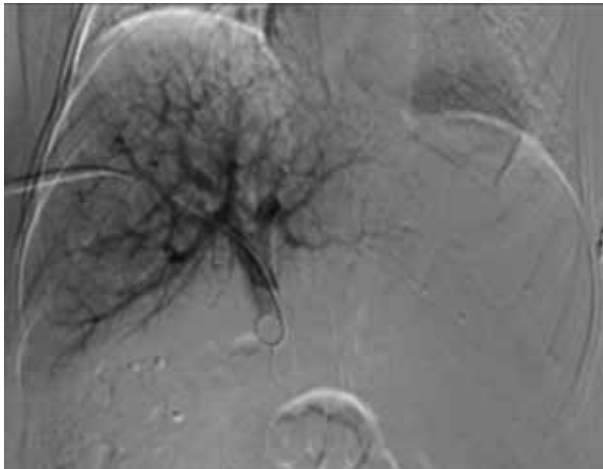


Рис. 1. Портография с определением оптимальной скорости введения МНК

1,0 мл/с (рис. 1, 2). После введения 87,5 мл суспензии МНК выполнена пломбировка канала гемостатической губкой. Вмешательство и последующий послеоперационный период пациентка перенесла удовлетворительно. Через 24 часа проведено контрольное ультразвуковое исследование – признаков кровотечения не выявлено. Выписана на вторые сутки в стабильном состоянии. При гистологическом исследовании ткани печени определяются выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация, формирование ложных долек, признаки активного цирроза печени по METAVIR A2F4 (рис. 3).



Рис. 2. Портография со скоростью введения 1,0 мл/с

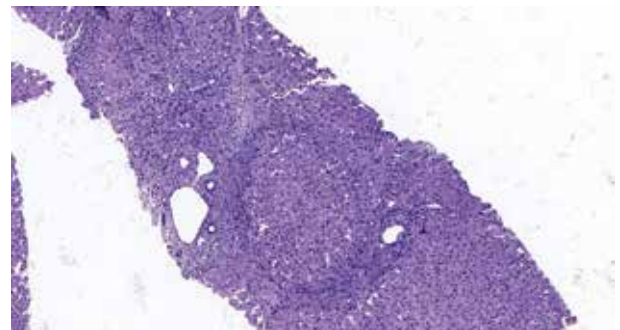


Рис. 3. Выявленная диффузная лимфоцитарная инфильтрация, формирование ложных долек. Активный цирроз печени. METAVIR A2F4

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на протяжении трех месяцев наблюдения

Показатель	До лечения	После стимуляции	Через две недели	Через восемь недель
Гемоглобин, г/л	122	120	126	123
Гематокрит, %	36,4	37,1	39,1	38,2
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,68	3,65	4,61	4,62
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	85	60	68	74
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,26	24,5	5,27	6,1
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,98	0,91	0,92	1,2
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,53	3,24	3,01	3,4
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,42	0,41	0,38	0,32
Глюкоза, ммоль/л	5,5	5,3	4,8	5,2
Мочевина, ммоль/л	3,62	4,78	6,21	5,56
Креатинин, мкмоль/л	64,2	67,3	65,7	72
Билирубин, мкмоль/л	75,9	59,2	28,2	36,2
АЛТ, ед/л	57	68	47	53
АСТ, ед/л	109	105	62	60
ГГТП, ед/л	142	156	114	124
ЩФ, ед/л	205	212	165	164
Калий, ммоль/л	4,01	3,69	4,03	4,02
Натрий, ммоль/л	139	132	134	136
Общий белок, г/л	59	58	65	64
Альбумин, г/л	26	30	34	33
ПТИ по Квику, %	44	66	72	68
МНО	1,75	1,36	1,17	1,14

После выписки из стационара проведена консервативная терапия таблетками спиронолактон 100 мг/сут, L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, β -адреноблокаторами с целью профилактики кровотечений из ВРВП. Удалось отказаться от приема петлевых диуретиков, прогрессирования отечно-асцитического синдрома в течение периода наблюдения не отмечено. При динамической оценке лабораторных показателей обращают на себя внимание стойкое повышение уровня альбумина, нормализация свертывающей функции печени, снижение холестатической активности (табл. 1).

В последующем был проведен плановый осмотр через 14 дней и восемь недель с оценкой MELD-Na, СТР и качества жизни, повторной госпитализации не потребовалось. Отмечено снижение MELD-Na на 10 баллов в течение восьми недель, снижение класса Child – Pugh – Turcotte через 10 дней (табл. 2).

В течение восьми недель наблюдения отмечено улучшение качества жизни в связи с увеличением физической активности, уменьшением количества лекарственных препаратов и частоты госпитализаций (табл. 3).

Через 12 недель пациентка перенесла ортотопическую трансплантацию печени. В посттрансплантационном периоде осложнений не отмечено. При гистологическом исследовании ткани печени отмечается выраженная положительная динамика: снижение активности воспаления в виде уменьшения лимфоидной инфильтрации пор-



Таблица 2. Оценка эффективности введения МНК по шкалам MELD и Child – Pugh – Turcotte

Шкала	MELD-Na	Child – Pugh – Turcotte
Исходно	18	12 (С)
Через 10 дней	13	8 (В)
Через восемь недель	12	9 (В)

тальных трактов, дольковое и трабекулярное строение печени в исследованных препаратах сохранено (рис. 4).

Обсуждение

Развитие гепатоцеллюлярной недостаточности обусловлено преобладанием процессов некроза или апоптоза гепатоцитов в результате воспаления над их регенерацией. Регуляция процесса воспаления и последующей прогрессии фиброза в ткани печени осуществляется резидентными иммунокомпетентными клетками. Истощение пула резидентных клеток приводит к неконтролируемой прогрессии воспаления с формированием последовательных стадий фиброза и в итоге цирроза [10]. Таким образом, имеется патогенетическое обоснование гипотезы, что культура аутологичных полипотентных стволовых клеток может брать на себя функцию фагоцитоза и регуляции, сдвигая баланс профиброгенных факторов в сторону прекращения воспаления и стимуляции регенерации гепатоцитов [12–14, 20]. Еще одним основанием ожидаемого клинического эффекта при введении клеток являются данные проведенных ранее исследований с использованием иммуногистохимического метода у пациентов с вирусными поражениями печени до и после окончания противовирусной терапии, указывающие на потенциальную обратимость стадии цирроза [18]. При наличии выраженной портальной гипертензии, ассоциированной с риском развития геморрагических осложнений, трансплантация печени по-прежнему остается золотым стандартом лечения, и внутрипортальное введение мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга является в настоящий момент эффективным методом для снижения летальности в листе ожидания и улучшения качества жизни пациентов с циррозом печени.

Отдельного обсуждения заслуживает совершенствование протокола получения культуры клеток: проведение трепанбиопсии для получения достаточного количества МНК сопряжено как с болевыми ощущениями, так и с высоким риском ассоциированных осложнений у пациентов с признаками коагулопатии и белково-синтетической недостаточности, в то время как сепарация клеток из периферической крови не сопровождается дополнительными рисками, в связи с чем представляется наиболее обосно-

Таблица 3. Оценка качества жизни SF-36 в динамике

Период наблюдения	Физическое здоровье	Психическое здоровье
Исходно	38	42
Через восемь недель	46	48

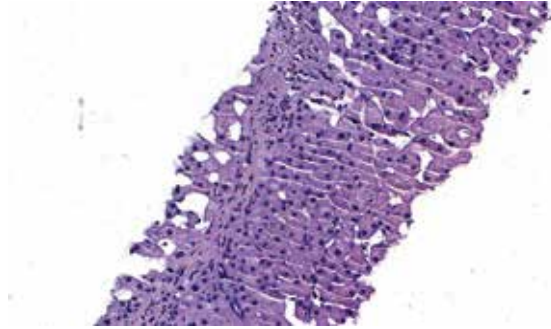


Рис. 4. Дольковое и трабекулярное строение печени сохранено. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов. METAVIR A2F2

ванным методом. При выборе пути введения клеток, по результатам обзора литературы, вариант внутрипортального введения клеток с предварительной портофлюометрией позволяет минимизировать потери суспензии МНК. Ключевым фактором, позволившим оптимизировать методику внутрипортального введения МНК, явилась многопрофильность стационара, позволившая реализовать все этапы клеточной терапии в одном учреждении.

Заключение

Клиническое наблюдение демонстрирует безопасность и эффективность представленного способа коррекции гепатоцеллюлярной недостаточности. Персонализированный подход на всех этапах – от стимуляции гранулоцитопоза до внутрипортального введения МНК – позволил достигнуть значимого снижения MELD-Na, улучшения качества жизни, снижения объема лекарственной терапии в процессе нахождения в листе ожидания трансплантации печени. По данным морфологического исследования, подтверждено снижение активности воспаления и ремоделирование ткани в сторону регресса фиброза печени. По мере включения пациентов в проводимое научное исследование будут изучены эффективность и безопасность предложенного метода терапии данной группы больных. По результатам работы планируется сформулировать практические рекомендации по применению метода в клинической практике. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Литература

1. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021).
2. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J. Hepatol. 2018.
3. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 22 (2): 8–34.
4. European Liver Transplant Registry. <http://www.eltr.org/>.
5. Александров В.Н., Камилова Т.А., Калюжная Л.И. и др. Клеточная терапия цирроза печени. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 1 (45): 197–202.



6. Готье С.В. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 7 (2): 93–95.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (6): 20–40.
8. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011.
9. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы: выбор препарата, продолжительность лечения, оценка эффективности: монография. М.: Гранат, 2014.
10. Peng L., Xie D.Y., Lin B.L., et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology*. 2011; 54 (3): 820–828.
11. Шералиев А.Р., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И. и др. Случай внутривенного введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга и трансплантации печени у пациентки с циррозом. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021; 23 (2): 88–94.
12. Am Esch J.S. 2nd, Knoefel W.T., Klein M., et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells*. 2005; 23: 463–470.
13. Chung S.J., Lee T.Y., Lee Y.H., et al. Phase I trial of intra-arterial administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with multiple system atrophy. *Stem Cells Int*. 2021; 19: 9886877.
14. Feng Y., Wang A.T., Jia H.H., et al. A brief analysis of mesenchymal stem cells as biological drugs for the treatment of acute-on-chronic liver failure (ACLF): safety and potency. *Curr. Stem Cell Res. Ther*. 2020; 15 (3): 202–210.
15. Коткас И.Е. Изменение гемодинамики печени после ее резекции на фоне применения клеточных технологий. Медицина и здравоохранение в современном обществе: сборник. 2020: 38.
16. Levicar N., Pai M., Habib N.A., et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+ cells in patients with chronic liver disease. *Cell Prolif*. 2008; 41: 115–125.
17. Mahmoud S.Z., Abdo E.F., Helal S.R., et al. Clinical and laboratory outcomes of stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis: single-arm pilot trial. *J. Curr. Med. Res. Pract*. 2019; 4 (1): 44.
18. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени: монография. М.: Медкнига, 2011.
19. Newsome P.N., Fox R., King A.L., et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 3: 25–36.
20. Pais R., Barritt 4th A.S., Calmus Y., et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *J. Hepatol*. 2016; 65 (6): 1245–1257.
21. Паюшина О.В., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В. и др. Регуляторное влияние мезенхимных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического применения. *Журнал общей биологии*. 2020; 81 (2): 83–95.
22. Sakai Y., Takamura M., Seki A., et al. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Reg. Ther*. 2017; 6: 52–64.
23. Vaid A., Chweich H., Balk E.M., et al. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J*. 2012; 58: 51–59.
24. Yannaki E., Anagnostopoulos A., Kapetanios D., et al. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp. Hematol*. 2006; 34: 1583–1587.

Treatment of Hepatic Failure by Intraportal Administration of Autological Bone Marrow Mononuclear Cells in a Patient With Liver Cirrhosis: the First Experience of the Moscow City Clinical Botkin Hospital

A.V. Shabunin, Academician of RAS, PhD, Prof.^{1,2}, V.V. Bedin, PhD^{1,2}, Ch.S. Pavlov, PhD, Prof.^{1,3}, O.N. Levina, PhD¹, P.A. Drozdov, PhD^{1,2}, Yu.A. Oleynik¹, G.M. Chechenin, PhD^{1,2}, V.A. Tsurkan¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Sechenov University, Moscow

Contact person: Oksana N. Levina, levinaoks@mail.ru

Hepatic failure is one of the most common manifestation of liver cirrhosis. Currently, there are no medication or invasive procedure, which can reliably improve liver function. Research on the use of autologous bone marrow mononuclear stem cells to correct the morphofunctional manifestations of acute and chronic liver failure is encouraging. This clinical case demonstrates the safety and clinical effectiveness of intraportal administration of autologous bone marrow mononuclear cells obtained by apheresis after stimulation with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Keywords: liver cirrhosis, autologous bone marrow mononuclear stem cells, stem cell therapy, hepatic failure, intraportal administration



4–5 июня 2024

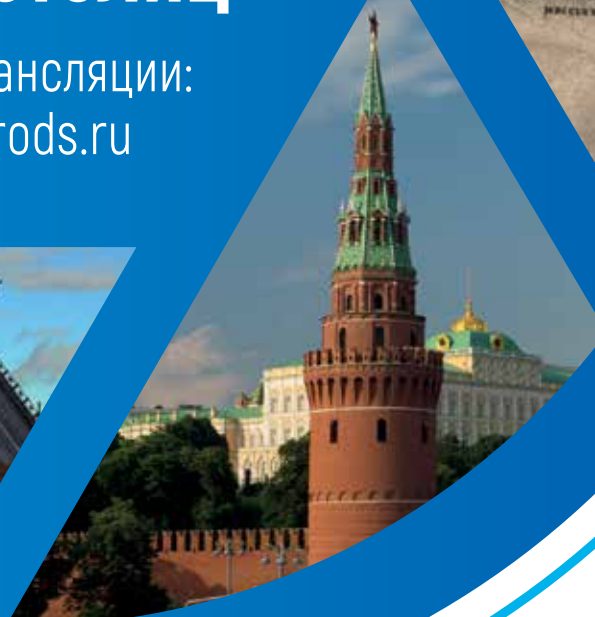
Научно-практическая
конференция
с международным участием

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

Сайт трансляции:
gastrods.ru



ПЕТРО ВЕЛИКИЙ
САТНАЛІМА МІШНА
НАВІСЛУХІ



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



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

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

³ Российский
университет
медицины, Москва

Патогенетическая терапия хронической диареи у пациентов с резекцией тонкой кишки

Л.Х. Индейкина, к.м.н.^{1,2}, Е.А. Сабельникова, д.м.н., проф.^{1,3},
Т.Н. Кузьмина, д.м.н.^{1,2}, С.Ю. Сильвестрова к.х.н.¹, А.А. Макарова¹,
М.В. Павлов¹, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

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

Для цитирования: Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Кузьмина Т.Н. и др. Патогенетическая терапия хронической диареи у пациентов с резекцией тонкой кишки. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (43): 82–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-43-82-85

Представлено клиническое наблюдение пациентки с хронической диареей, возникшей после перенесенной резекции тонкой кишки с наложением илеоилеоанастомоза. Резекция тонкой кишки, включая подвздошную кишку, где происходят преобразование и реабсорбция желчных кислот (ЖК), приводит к их избыточному поступлению в толстую кишку, вызывая хологенную диарею. Повышенное количество ЖК пагубно влияет на активность кишечной микробиоты в анатомически измененной кишке и может вызывать развитие билиарной недостаточности. Выключение илеоцекальной зоны, особенно баугиниевой заслонки, из пассажа химуса нарушает моторную активность толстой кишки, снижает всасывание воды и ионов, способствует регургитации кишечного содержимого из слепой кишки в тонкую. Сложности выявления хологенного фактора в развитии диареи усугубляются отсутствием доступных диагностических методов обследования. Выявление отдельных патогенетически значимых факторов, способствующих развитию диарейного синдрома, и их адекватная терапевтическая коррекция являются залогом успешной реабилитации пациентов с пострезекционным синдромом короткой кишки.

Ключевые слова: желчные кислоты, энтерогепатическая циркуляция, резекция тонкой кишки, хологенная диарея, адсорбенты

Введение

За последние десятилетия получены новые данные, в свете которых пересмотрено и расширено представление о значении желчных кислот (ЖК) в организме человека. В процессе эволюции животного мира сложились условия, обеспечивающие экономное использование их посредством печеночно-кишечной циркуляции. Этот процесс осуществляется с помощью транспортных систем тонкой кишки [1–3].

У здорового человека 95% ЖК реабсорбируется в подвздошной кишке (ПК) и вновь поступает в печень, а 5% выделяется с фекалиями в виде бактериальных метаболитов. Последние способствуют формированию кала путем торможения всасывания воды и их дегидратации. Реабсорбция ЖК осуществляется в результате активного транспортного механизма в терминальном отделе ПК. Пассивная транспортная диффузия ионов не имеет существен-

ного значения, однако может играть компенсаторную роль при резекции ПК [3–8].

Исследования механизмов диареи у пациентов, перенесших резекцию ПК, особенно терминального отдела, позволили выделить два типа диареи: диарею, связанную с мальабсорбцией ЖК (хологенная диарея), и диарею, связанную с нарушением всасывания жирных кислот (стеаторейная диарея). Также при резекциях кишки подобного объема может наблюдаться мальабсорбция витаминов В₁₂ и D. У пациентов с небольшими резекциями всасывание ЖК незначительно снижено и компенсаторного увеличения их синтеза в печени достаточно для восстановления их пула. Однако даже незначительное увеличение поступления ЖК в толстую кишку может вызывать хологенную диарею. У пациентов с обширными резекциями мальабсорбция ЖК выражена сильно, а увеличение их синтеза недостаточно для поддержа-

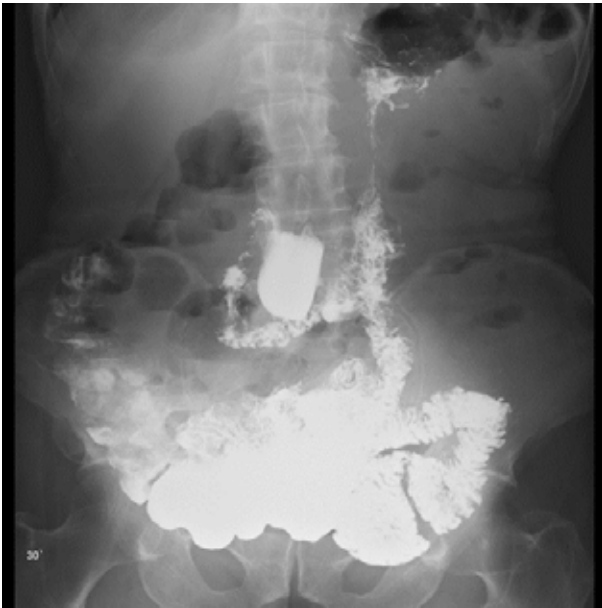


Рис. 1. Рентгенологическое исследование тонкой кишки пациентки Б., 1949 г.р.

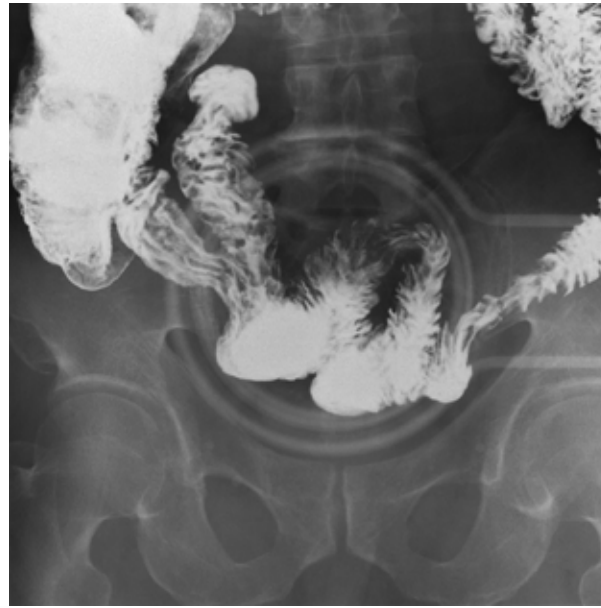


Рис. 2. Рентгенологическое исследование тонкой кишки пациентки Б., 1949 г.р., прицельная рентгенограмма илеоилеоанастомоза

ния нормального их количества в желчи. В результате нарушаются мицеллярная дисперсия липолитических продуктов и всасывание жиров [9–11].

Клиническое наблюдение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует успешную диагностику и лечение хологенной диареи, основанные на анализе патогенетических факторов ее развития, у пациентки, перенесшей резекцию ПК.

Пациентка Б., 1949 г.р., в 2018 г. перенесла резекцию тонкой кишки в объеме 1,8 м в связи с развитием некроза тонкой кишки вследствие тромбоза одной из ветвей верхней брыжеечной артерии. После операции появился водянистый не обильный стул зеленого цвета с частотой до семи-восьми раз в день, преимущественно в первой половине дня, а также инконтиненция (недержание) жидкого кишечного содержимого и чувство жжения в аноректальной зоне. Больная наблюдалась в поликлинике по месту жительства, около двух лет получала лечение антисептиками и панкреатическими ферментами. Улучшения не наступило. Обратилась в отделение патологии кишечника Московского клинического научного центра им. А.С. Логина.

При поступлении состояние удовлетворительное, индекс массы тела – 21,5 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, на коже передней поверхности живота виден послеоперационный рубец после верхней срединной лапаротомии длиной 15 см. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум над аортой. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., пульс – 74 в минуту. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, болезненный в мезогастрии. Печень не выступает из-под

края реберной дуги. Размеры по Курлову – 9–8–7 см. Селезенка не пальпируется. Мочепускание свободное, безболезненное. Стул жидкий до восьми раз в день ярко-желтого/зеленоватого цвета.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 130 г/л, эритроциты – $4,37 \times 10^6$, тромбоциты – 332×10^3 , лейкоциты – $7,56 \times 10^3$, палочкоядерные – 1,5%, сегментоядерные – 65,1%, эозинофилы – 4,4%, лимфоциты – 22,8%, моноциты – 5,6%, скорость оседания эритроцитов – 24 мм/ч, признаков гиперхромии не выявлено.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 76,8 г/л, альбумин – 39 г/л, холестерин – 4,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 120 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 25,2 ед/л, K^+ – 4,86 ммоль/л, Na^+ – 138 ммоль/л, Ca^{2+} – 2,31 ммоль/л, железо – 13,6 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 31,9 ед/л, аспаратаминотрансфераза – 24,4 ед/л, амилаза – 68,35 ед/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, мочевины – 7 ммоль/л, креатинин – 75,3 мкмоль/л. Общий анализ мочи – без особенностей.

Суточный вес кала – 980 г, экскреция ЖК с калом – 2000 мг в сутки (50–200 мг в сутки). Копрограмма: консистенция мягкая, цвет ярко-желтый, запах обычный, дрожжевые грибы, жирные кислоты, крахмал – в незначительном количестве. Панкреатическая эластаза кала – более 500 мкг/г.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – без особенностей.

Эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: картина хронического гастрита с фовеолярной гиперплазией, хронического дуоденита.

Рентгенологическое исследование тонкой кишки: картина оперированной тонкой кишки с удовлетворительной функцией анастомоза и косвенными признаками спаечного процесса в брюшной полости (рис. 1, 2).

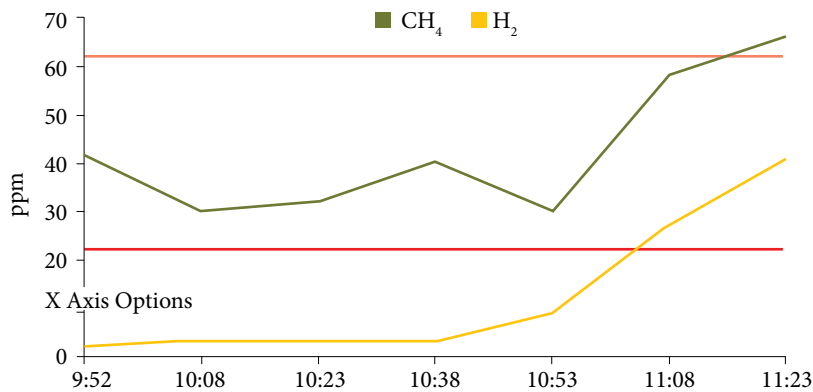


Рис. 3. Водородно-метановый тест пациентки Б., 1949 г.р.

Ректороманоскопия: органической патологии прямой кишки не выявлено.

Дуплексное сканирование брюшной части аорты и ее непарных висцеральных ветвей: признаки атеросклероза брюшной аорты и гемодинамически значимого стенозирования устья чревного ствола.

Для уточнения характера изменений брюшного отдела аорты проведена компьютерная ангиография с внутривенным контрастированием, при которой выявлена картина стеноза чревного ствола до 40% вследствие экстравазальной компрессии ножками диафрагмы. Больная консультирована сосудистым хирургом, который рекомендовал динамическое наблюдение.

Пациентке проведен дыхательный водородно-метановый тест с лактулозой: повышение H₂, CH₄ на 20 ppm по сравнению с исходным уровнем, характерное для избыточного бактериального роста в тонкой кишке (рис. 3).

На основании жалоб, анамнеза заболевания и данных обследования сформулирован окончательный диагноз: синдром резецированного кишечника (резекция 1,8 м тонкой кишки от июня 2018 г. по поводу сегментарного мезентериального тромбоза). Осложнения: синдром нарушенного всасывания первой степени. Хологенная диарея. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Сопутствующие заболевания: хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. Субкомпенсированный стеноз чревного ствола. Во время госпитализации пациентке проведено комплексное лечение. Немедикаментозная терапия включала дробное питание щадящей диетой пять-шесть раз в день (подверженной механической, термической и химической обработке), восполнение водно-электролитного баланса. Медикаментозная терапия включала невсасывающиеся кишечные антисептики, адсорбенты – секвестранты ЖК, мультиштаммовые пробиотики. В результате проведенного лечения наступило улучшение состояния: прекратилась диарея, улучшилось качество жизни.

Обсуждение

Выраженность клинических проявлений у пациентов, перенесших резекцию тонкой кишки, связана как с длиной резецированной кишки, так и с адап-

тивными способностями желудочно-кишечного тракта. Отсутствие терминального отдела ПК у таких пациентов является причиной мальабсорбции витамина B₁₂, жирорастворимых витаминов и ЖК [12].

С учетом особенностей энтерогепатической циркуляции ЖК в организме человека резекция любого участка ПК может привести к нарушению их всасывания. Резекция менее 100 см ПК приводит к умеренному нарушению, а резекция более 100 см – к тяжелому синдрому мальабсорбции ЖК и стеаторее [13, 14].

У пациентов с резекцией менее 100 см тонкой кишки клинические симптомы обычно ограничиваются диареей без стеатореи.

После обширной резекции ПК клиническая картина более яркая и характеризуются водянистой диареей, как правило плохо поддающейся лечению. Связано это со снижением способности печени компенсировать значимые потери ЖК. Дефицит ЖК в составе образуемой желчи приводит к перенасыщению желчи холестерином, чем объясняется высокая частота образования холестериновых камней в желчном пузыре у пациентов с синдромом резецированного кишечника.

Обширная резекция ПК может также сопровождаться образованием оксалатных камней в почках. В норме избыток пищевых оксалатов связывается с кальцием и выделяется с калом. При стеаторее, обусловленной обширной резекцией ПК, жирные кислоты захватывают соли кальция и выделяются с калом в виде кальциевых мыл, в то время как пищевые оксалаты всасываются в кровь, вызывая гипероксалурию, а затем образование в почках оксалатных камней [1, 15, 16].

Количественное исследование суточного кала на содержание жиров и ЖК позволяет оценить полноценность процессов энтерогепатической циркуляции ЖК у больных после резекции тонкой кишки и более точно понять причину диарейного синдрома.

В комплексной терапии, проводимой пациентам с резекцией ПК, необходимо учитывать патогенетическую составляющую диарейного синдрома и применять дифференцированное назначение препаратов [17, 18], к которым относятся лекарственные средства, связывающие избыток неабсорбированных ЖК, препараты, подавляющие избыточный бактериальный рост, пробиотики. Назначение каждого препарата должно подтверждаться данными лабораторных и инструментальных исследований (суточного анализа кала на содержание ЖК, дыхательного водородного теста с лактулозой, рентгенологического исследования пассажа бария по тонкой кишке и т.п.). Подобный подход позволит предотвратить полипрагмазию и повысить эффективность лечения больных с синдромом резецированного кишечника.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении показано, что выявление отдельных патогенетически значимых факторов развития хронической диареи и назначение комплексной дифференцированной терапии дают возможность стабилизировать состояние больной и избавить ее от изнуряющей хронической диареи. ●



Литература

1. Парфенов А.И. Хологенная диарея. Российский медицинский журнал. 2010; 28: 1732.
2. Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения. Доктор.Ру. 2018; 3 (147): 12–15.
3. Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. Gut Liver. 2015; 9 (3): 332–339.
4. Walters J.R., Pattni S.S. Managing bile acid diarrhea. Ther. Adv. Gastroenterol. 2010; 3 (6): 349–357.
5. Walters G.R., Taslem A.M., Omer O.S., et al. A new mechanism for bile acid diarrhea – defective feed inhibition of bile acid biosynthesis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 17: 1189–1194.
6. Pattni S., Walter G.R. Recent advances in investigation of bile acid malabsorption. Br. Med. Bull. 2009; 92: 79–93.
7. Sadowski D.C., Camilleri M., Chey W.D., et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline on the management of bile acid diarrhea. J. Can. Assoc. Gastroenterol. 2020; 3 (1): e10–e27.
8. Schiller L.R., Pardi D.S., Sellin J.H. Chronic diarrhea: diagnosis and management. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 15 (2): 182–93.e3.
9. Hofmann A.F. Bile acid malabsorption caused by ileal resection. Arch. Intern. Med. 1972; 130 (4): 597–605.
10. Hofmann A.F., Poley J.R. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. Gastroenterology. 1972; 62: 918–934.
11. Massironi S., Cavalcoli F., Rausa E., et al. Understanding short bowel syndrome: current status and future perspectives. Dig. Liver Dis. 2020; 52 (3): 253–261.
12. Bielawska B., Allard J. Parenteral nutrition and intestinal failure. Nutrients. 2017; 9 (5): 466.
13. Farrugia A., Arasaradnam R. Bile acid diarrhoea: pathophysiology, diagnosis and management. Front. Gastroenterol. 2020; 12 (6): 500–507.
14. Парфенов А.И. Боль в правой подвздошной области и нарушение энтерогапатической циркуляции желчных кислот. В кн.: Болезни илеоцекальной области. М.: Анахарсис, 2003.
15. Gohnston G., Nolan H., Pattni S.S., Walter J.R. New insights in to bile acid malabsorption. Cur. Gastroenterol. 2011; 13: 418–425.
16. Barkun A.N., Love J., Gould M., et al. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. Can. J. Gastroenterol. 2013; 27 (11): 653–659.
17. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника – термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности. Доктор.Ру. 2020; 19 (7): 59–67.
18. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения. Терапевтический архив. 2020; 12: 36–42.

Pathogenetic Therapy of Chronic Diarrhea in Patients with Small Bowel Resection

L.Kh. Indeykina, PhD^{1,2}, E.A. Sabelnikova, PhD, Prof.^{1,3}, T.N. Kuzmina, PhD^{1,2}, S.Yu. Silvestrova, PhD¹, A.A. Makarova¹, M.B. Pavlov¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

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

³ Russian University of Medicine, Moscow

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

A clinical case of the observation of a patient with chronic diarrhea, occurred after a resection of the small intestine with an ileoileal anastomosis, is described further.

The resection of the small intestine, including the ileum, where the conversion and reabsorption of bile acids (BA) usually occur, leads to their excessive influx into the large intestine, causing chologenic diarrhea. The increased amount of BA has a detrimental effect on the activity of the intestinal microbiota in the anatomically altered intestine and can cause the biliary insufficiency. The exclusion of the ileocecal zone, especially the Bauhinia valve, from the passage of chyme, disrupts the motor activity of the large intestine, reduces water and ion absorption, and promotes regurgitation of intestinal contents from the cecum into the small intestine. Difficulties in identifying the chologenic factor in the development of diarrhea are exacerbated by the lack of available diagnostic methods. Identification of individual pathogenetically significant factors contributing to the development of diarrhea syndrome and their adequate therapeutic correction is the key to successful rehabilitation of patients with post-resection short bowel syndrome.

Keywords: bile acids, enterohepatic circulation, small bowel resection, chologenic diarrhea, adsorbents

XXXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2024

15.04 - 16.04
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

17.04 - 18.04
ТОЛЬКО ТРАНЛЯЦИИ

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



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



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

**VII Всероссийская научно-практическая
конференции с международным участием**

Петербургская весна гепатологии



23 апреля 2024 года

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

формат: очный с онлайн трансляцией



актуальные вопросы
эндоскопии
Санкт-Петербург

РОССИЙСКОЕ
ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



15-я Юбилейная научно-практическая конференция

ЭНДО СКОПИЯ

будущее медицины

27-30 марта 2024

Санкт-Петербург
гостиница
«Московские ворота»

#эндоскопия 
rusendo.ru

15 лет 
главное событие
эндоскопии в России

ПРЕПАРАТ ГИМЕКРОМОНА



ХОЛИКРОН

ПОМОЩЬ ПЕЧЕНИ СО ВСЕХ СТОРОН!

- ⊖ желчегонный и селективный спазмолитический препарат
- ⊖ не влияет на сократимость желчного пузыря
- ⊖ **ХОЛИКРОН** показан пациентам:
 - ⊖ при калькулезном холецистите;
 - ⊖ с гипосекрецией желчи;
 - ⊖ после холецистэктомии.

РЕКЛАМА



⊖ 90 таблеток

достаточно на курс терапии
взрослому человеку*

РУ ЛП-006865 от 23.03.2021

Согласно способу применения из инструкции по медицинскому применению для взрослого

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА

подробнее
на сайте



СОВРЕМЕННАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!

Rx

ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ГЭРБ



Рабепразол-С3
МНН: Рабепразол

10 мг №28
20 мг №14, 28, 30

OTC

ПРИ ИЗЖОГЕ



ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО



Урсодез®
МНН: Урсодезоксихолевая кислота

250 мг №50, 120
500 мг №30

ЖЕЛЧЕГОННОЕ СРЕДСТВО

Гимекромон-С3
МНН: Гимекромон

200 мг №50



ГАСТРОПРОТЕКТОР



Рабамипид-С3
МНН: Рабамипид

100 мг №30, 60

ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ В ЖИВОТЕ

Мебеверин-С3
МНН: Мебеверин

135 мг №30, 50



СТИМУЛЯТОР МОТОРИКИ ЖКТ



Итоприд-С3
МНН: Итоприд

50 мг №40, 100

ОБЛЕГЧАЕТ ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

**Начни новую жизнь
без сигарет!**

ТАБАКЕТТЕ®
МНН: Цитизин

1,5 мг №100



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ