

# CONSILIUM MEDICUM

Том 27, №5, 2025

VOL. 27, No. 5, 2025

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Адьювантная терапия инфекции  
*Helicobacter pylori*:  
фокус на пробиотики и пребиотики



Комбинированная терапия  
болезни Крона ингибитором  
интерлейкина 12/23 и таргетным  
иммуносупрессором



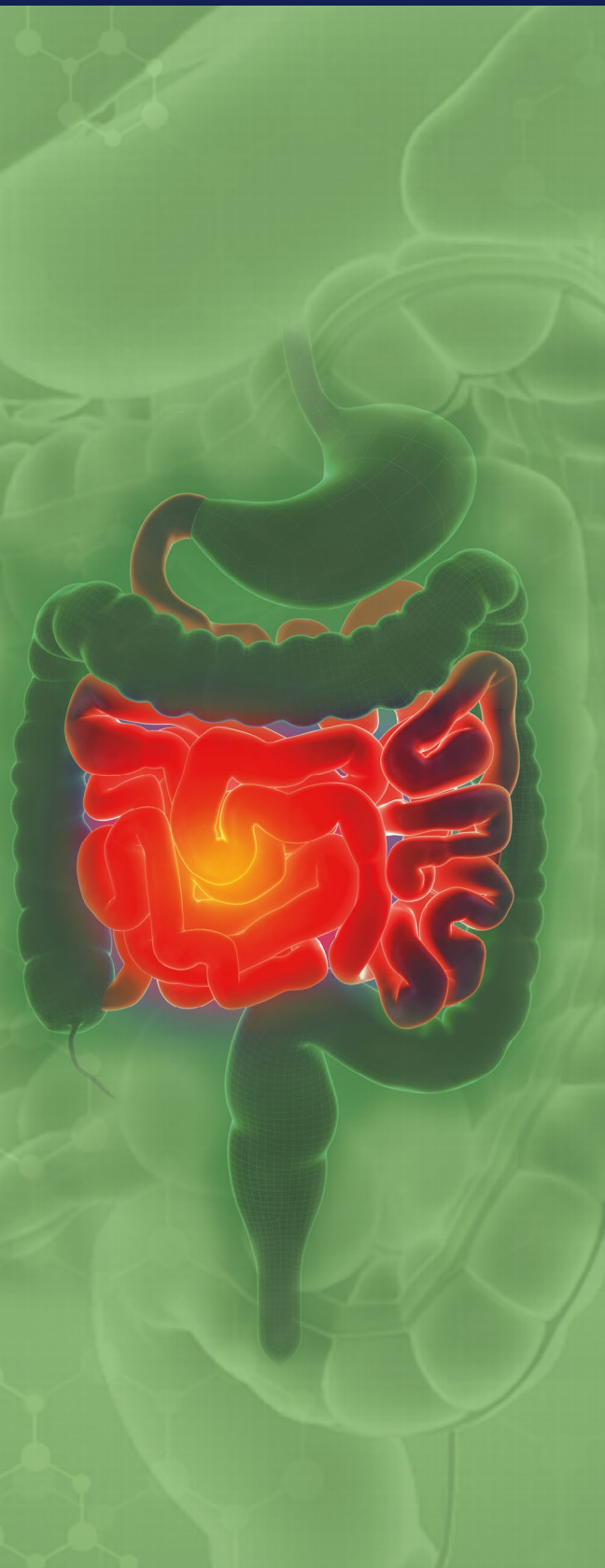
Воспалительные заболевания кишечника  
и ранний атеросклероз:  
данные оригинального когортного  
исследования



Комплаентность пациента с НАЖБП:  
что мы можем сделать для ее улучшения?



Стеатозная болезнь печени:  
взгляд врача лучевой и ультразвуковой  
диагностики



Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович**,  
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский  
государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Главный редактор номера:

**Маев Игорь Вениаминович**,  
академик РАН, д.м.н., профессор,  
Российский университет медицины,  
Москва, Россия

## Заместитель главного редактора номера:

**Андреев Дмитрий Николаевич**,  
к.м.н., доцент,  
Российский университет медицины,  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2025, том 27, №5

**Минушкин Олег Николаевич**,  
д.м.н., профессор, Центральная  
государственная медицинская академия  
Управления делами Президента РФ,  
Москва, Россия

**Парфенов Асфольд Иванович**,  
д.м.н., профессор, Московский  
клинический научно-практический  
центр им. А.С. Логинова,  
Москва, Россия

**Пиманов Сергей Иванович**,  
д.м.н., профессор, Витебский  
государственный медицинский университет,  
Витебск, Республика Беларусь

**Дибиров Магомед Дибирович**,  
д.м.н., профессор,  
Российский университет медицины,  
Москва, Россия

**Ливзан Мария Анатольевна**,  
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Омский государственный  
медицинский университет,  
Омск, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 400 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

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

Сайт: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Алина Антонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocctor.ru](mailto:a.antonova@omnidocctor.ru)

Юлия Агафонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 325)  
[j.agafonova@omnidocctor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocctor.ru)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Научный редактор:

Татьяна Башарина

## Литературные редакторы-корректоры:

Екатерина Голованова, Мария Манзюк

## Дизайн и верстка:

Мария Васильева

## Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 27, NO. 5, 2025

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Corresponding Member of the Russian  
Academy of Sciences, Sechenov First  
Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, Russia

## Editor-in-Chief of the issue:

**Igor V. Maev,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences,  
Russian University of Medicine,  
Moscow, Russia

## Deputy Editor-in-Chief of the issue:

**Dmitrii N. Andreev,**

Ph.D., Associate Professor,  
Russian University of Medicine,  
Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2025, Volume 27, No. 5

**Oleg N. Minushkin,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Central State Medical Academy  
of the President of the Russian Federation,  
Moscow, Russia

**Asfold I. Parfenov,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Loginov Moscow Clinical Scientific  
and Practical Center,  
Moscow, Russia

**Sergei I. Pimanov,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Vitebsk State Medical University,  
Vitebsk, Republic of Belarus

**Magomed D. Dibirov,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Russian University of Medicine,  
Moscow, Russia

**Maria A. Livzan,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Corresponding Member of the Russian  
Academy of Sciences, Omsk State  
Medical University,  
Omsk, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 22 400 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines  
and the publishing agreement before submitting an article:

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide  
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes  
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication  
and distribution of this practical edition are allowed without content  
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited  
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

## PUBLISHER:

**CONSILIUM MEDICUM**

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Yuliya Agafonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 325)

[j.agafonova@omnidocor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**E-mail:** [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

**Editor-in-Chief of the Publishing House:**  
Boris Filimonov

**Science Editor:**  
Tatiana Basharina

**Literary Editor-Proofreaders:**  
Ekaterina Golovanova, Mariia Manziuk

**Design and Layout:**  
Maria Vasilieva

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



**CONSILIUM  
MEDICUM**

**OmniDoctor.ru**

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор (Москва)  
Кузнецова И.В., профессор (Москва)  
Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)  
Подзолкова Н.М., профессор (Москва)  
Прилепская В.Н., профессор (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)  
Ильина Н.И., профессор (Москва)  
Феденко Е.С., профессор (Москва)  
Фомина Д.С., доцент (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор (Самара)  
Верткин А.Л., профессор (Москва)  
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)  
Козловская Н.Л., профессор (Москва)  
Леонова М.В., профессор (Москва)  
Морозова Т.Е., профессор (Москва)  
Сыркин А.Л., профессор (Москва)  
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Трухан Д.И., профессор (Омск)  
Ших Е.В., профессор (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., доцент (Москва)  
Бордин Д.С., профессор (Москва)  
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)  
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)  
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Минушкин О.Н., профессор (Москва)  
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)  
Парфенов А.И., профессор (Москва)  
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)  
Погожева А.В. профессор (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)  
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Адашкевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигороева А.Г. (Москва)  
Жучков М.В. (Рязань)  
Корсунская И.М., профессор (Москва)  
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Тамразова О.Б., профессор (Москва)  
Халдин А.А., профессор (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор (Москва)  
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)  
Яковлев С.В., профессор (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Андреев Д.А., профессор (Москва)  
Аронов Д.М., профессор (Москва)  
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Жиров И.В., профессор (Москва)  
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)  
Остроумова О.Д., профессор (Москва)  
Терещенко С.Н., профессор (Москва)  
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Синицын В.Е., профессор (Москва)  
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)  
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

**НЕВРОЛОГИЯ**

Бойко А.Н., профессор (Москва)  
Воробьева О.В., профессор (Москва)  
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)  
Дамулин И.В., профессор (Москва)  
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)  
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Левин О.С., профессор (Москва)  
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Федин А.И., профессор (Москва)  
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

**НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ**

Блохин Б.М., профессор (Москва)  
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)  
Шифман Е.М., профессор (Москва)

**НЕФРОЛОГИЯ**

Котенко О.Н., доцент (Москва)  
Лысенко Л.В., профессор (Москва)  
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор (Москва)  
Капрын А.Д., академик РАН, профессор (Москва)  
Колядина И.В., профессор (Москва)  
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Секачева М.И., профессор (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)  
Косяков С.Я., профессор (Москва)  
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Лопатин А.С., профессор (Москва)  
Морозова С.В., профессор (Москва)  
Овчинников А.Ю., профессор (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор (Москва)

**ПЕДИАТРИЯ**

Геппе Н.А., профессор (Москва)  
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Гусева Н.Б., профессор (Москва)  
Жолобова Е.С., профессор (Москва)  
Морозов Д.А., профессор (Москва)  
Османов И.М., профессор (Москва)  
Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)  
Белевский А.С., профессор (Москва)  
Визель А.А., профессор (Казань)  
Зайцев А.А., профессор (Москва)  
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)  
Курбачева О.М., профессор (Москва)  
Синопальников А.И., профессор (Москва)  
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор (Москва)  
Загребнева А.И., доцент (Москва)  
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)  
Шостак Н.А., профессор (Москва)

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

Ерошкин И.А., профессор (Москва)  
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)  
Семитко С.П., профессор (Москва)

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)  
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Забириков К.И., профессор (Москва)  
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)  
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)  
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Мишин В.Ю., профессор (Москва)  
Степанян И.Э., профессор (Москва)  
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор (Москва)  
Золотухин И.А., профессор (Москва)  
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор (Москва)  
Дедев И.И., академик РАН, профессор (Москва)  
Демидова И.Ю., профессор (Москва)  
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)  
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOVENEROLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**DIAGNOSTIC RADIOLOGY**

Valentin E. Sinit syn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga V. Vorobe va, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEPHROLOGY**

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ONCOLOGY**

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PEDIATRICS**

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOVASCULAR SURGERY**

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY AND ANDROLOGY**

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

|                                                                                                                                             |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                             | ОБЗОР                  |
| <b>К вопросу об адъювантной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>: фокус на пробиотики и пребиотики</b>                               |                        |
| Н.В. Барышникова, А.С. Ильина, Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Е.И. Ермоленко                                                                 | 268                    |
|                                                                                                                                             | КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ |
| <b>Комбинированная терапия болезни Крона ингибитором интерлейкина 12/23 и таргетным иммуносупрессором. Клинические наблюдения</b>           |                        |
| О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская, Е.А. Сабельникова, Н.В. Лазука, А.И. Парфенов                                                | 274                    |
|                                                                                                                                             | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ    |
| <b>Воспалительные заболевания кишечника и ранний атеросклероз: данные оригинального когортного исследования</b>                             |                        |
| Г.О. Исаев, О.Ю. Трушина, М.А. Исайкина, А.А. Беставашили, Э.С. Задыкян, М.В. Юраж, А.Н. Дзюндзя, Ф.Ю. Копылов, М.Г. Мнацаканян, В.В. Фомин | 279                    |
|                                                                                                                                             | ОБЗОР                  |
| <b>Комплаентность пациента с НАЖБП: что мы можем сделать для ее улучшения?</b>                                                              |                        |
| В.А. Ахмедов, М.А. Ливзан                                                                                                                   | 286                    |
|                                                                                                                                             | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ    |
| <b>Стеатозная болезнь печени: взгляд врача лучевой и ультразвуковой диагностики</b>                                                         |                        |
| А.В. Борсуков, Д.Ю. Шестакова                                                                                                               | 296                    |
|                                                                                                                                             | КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ     |
| <b>Выбор оперативного доступа у пациентов со спаечной болезнью</b>                                                                          |                        |
| Д.В. Куликов, Е.С. Дид-Зурабова, А.А. Помелова, П.И. Богданов, В.П. Морозов                                                                 | 306                    |
|                                                                                                                                             | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ    |
| <b>Возможности коррекции гиперурикемии при острой декомпенсации сердечной недостаточности</b>                                               |                        |
| Л.Х. Сариева, С.Н. Насонова, М.Д. Муksiнова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко                                                                     | 310                    |

# Contents

|                                                                                                                                                                                                      |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                      | REVIEW           |
| <b>On the issue of adjuvant therapy of <i>Helicobacter pylori</i> infection: focus on probiotics and prebiotics</b>                                                                                  |                  |
| Natalia V. Baryshnikova, Anastasiia S. Ilina, Yury P. Uspenskiy, Alexander N. Suvorov, Elena I. Ermolenko                                                                                            | 268              |
|                                                                                                                                                                                                      | CASE REPORT      |
| <b>Combination therapy of Crohn's disease with an interleukin 12/23 inhibitor and a targeted immunosuppressant</b>                                                                                   |                  |
| Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Albina A. Lishchinskaia, Elena A. Sabelnikova, Natalia V. Lazuka, Asfold I. Parfenov                                                                           | 274              |
|                                                                                                                                                                                                      | ORIGINAL ARTICLE |
| <b>Influence of inflammatory bowel diseases on the risk of early atherosclerosis</b>                                                                                                                 |                  |
| Georgy O. Isaev, Olga Iu. Trushina, Maria A. Isaikina, Afina A. Bestavashvili, Erika S. Zadykian, Marta V. Yurazh, Andrey N. Dzyundzya, Philipp Yu. Kopylov, Marina H. Mnatsakanyan, Victor V. Fomin | 279              |
|                                                                                                                                                                                                      | REVIEW           |
| <b>Patient compliance with NAFLD: what can we do to improve it?</b>                                                                                                                                  |                  |
| Vadim A. Akhmedov, Maria A. Livzan                                                                                                                                                                   | 286              |
|                                                                                                                                                                                                      | ORIGINAL ARTICLE |
| <b>Steatotic liver disease: radiological and ultrasound point of view</b>                                                                                                                            |                  |
| Alexey V. Borsukov, Daria Yu. Shestakova                                                                                                                                                             | 296              |
|                                                                                                                                                                                                      | CASE REPORT      |
| <b>The choice of surgical access in patients with adhesive disease</b>                                                                                                                               |                  |
| Dmitrii V. Kulikov, Elena S. Did-Zurabova, Anastasia A. Pomelova, Petr I. Bogdanov, Viktor P. Morozov                                                                                                | 306              |
|                                                                                                                                                                                                      | ORIGINAL ARTICLE |
| <b>Possibilities of hyperuricemia correction in acute decompensation of heart failure</b>                                                                                                            |                  |
| Laura H. Sarieva, Svetlana N. Nasonova, Marina D. Muksinova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko                                                                                                  | 310              |

# К вопросу об адъювантной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: фокус на пробиотики и пребиотики

Н.В. Барышникова<sup>✉1–3</sup>, А.С. Ильина<sup>3,4</sup>, Ю.П. Успенский<sup>1,2</sup>, А.Н. Суворов<sup>3</sup>, Е.И. Ермоленко<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Рассмотренные в статье аспекты использования различных вариантов адъювантной терапии инфекции *Helicobacter pylori* имеют важное прикладное значение и обеспечивают оптимизацию ведения пациентов, инфицированных этим микроорганизмом. Для пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка препаратом выбора может стать висмута трикалия дицитрат, для пациентов с хроническим атрофическим гастритом обеспечить локальную цитопroteкцию и регресс атрофии поможет альфа-глутамил-триптофан, для восстановления эпителиальной проницаемости может быть эффективен ребамипид, а пробиотики и пребиотики обеспечивают как повышение эффективности эрадикации возбудителя, так и уменьшение побочных эффектов и улучшение самочувствия пациентов с помощью коррекции нарушений микробиоты желудочно-кишечного тракта, баланс которой определяет здоровье человека. Важно подобрать оптимальный пробиотик / симбиотик / аутопробиотический штамм / комбинацию нескольких индигенных штаммов для каждого пациента с целью достижения наилучшего результата в эффективности и безопасности эрадикации.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, висмута трикалия дицитрат, ребамипид, альфа-глутамил-триптофан, пробиотики, пребиотики, аутопробиотики, эрадикация, микробиота, кишка, иммунитет

**Для цитирования:** Барышникова Н.В., Ильина А.С., Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Ермоленко Е.И. К вопросу об адъювантной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: фокус на пробиотики и пребиотики. Consilium Medicum. 2025;27(5):268–273. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203276

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## REVIEW

# On the issue of adjuvant therapy of *Helicobacter pylori* infection: focus on probiotics and prebiotics. A review

Natalia V. Baryshnikova<sup>✉1–3</sup>, Anastasiia S. Ilina<sup>3,4</sup>, Yury P. Uspenskiy<sup>1,2</sup>, Alexander N. Suvorov<sup>3</sup>, Elena I. Ermolenko<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The aspects of using various adjuvant therapy options for *Helicobacter pylori* infection considered in the article are of great practical importance and ensure the optimization of the management of patients infected with this microorganism. For patients with erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa, bismuth tripotassium dicitrate may be the drug of choice, for patients with chronic atrophic gastritis, alpha-glutamyl-tryptophan will help to provide local cytoprotection and regression of gastric mucosa atrophy, rebamipide may be effective for restoring epithelial permeability, and probiotics and prebiotics provide both increased effectiveness of pathogen eradication and a decrease in side effects and improvement of patients' health by correcting disorders of the microbiota of the gastrointestinal tract, the health and balance of which is the key to human health. It is also important to find the best probiotic / sinbiotic / autoprobiotic strain / combination of several indigenous strains for each patient for the best clinical result and eradication rate. It is the actual aim for next investigations.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, bismuth tripotassium dicitrate, rebamipide, alpha-glutamyl-tryptophan, probiotic, prebiotic, autoprobiotic, eradication, microbiota, gut, immunity

**For citation:** Baryshnikova NV, Ilina AS, Uspenskiy YuP, Suvorov AN, Ermolenko EI. On the issue of adjuvant therapy of *Helicobacter pylori* infection: focus on probiotics and prebiotics. A review. Consilium Medicum. 2025;27(5): 268–273. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203276

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Барышникова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, доц. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ФГБНУ ИЭМ. E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru

**Ильина Анастасия Сергеевна** – врач-гастроэнтеролог ФГБНУ ИЭМ, ФГБУ «СЗ ОНЦ им. Л.Г. Соколова»

**Успенский Юрий Павлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

✉ **Natalia V. Baryshnikova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Institute of Experimental Medicine. E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7429-0336

**Anastasiia S. Ilina** – gastroenterologist, Institute of Experimental Medicine, Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-7925-7743

**Yury P. Uspenskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6434-1267

## Введение

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России в качестве терапии 1-й линии эрадикации *Helicobacter pylori* остается актуальной тройная стандартная терапия с использованием мер, повышающих ее эффективность [1], в том числе различных вариантов адьювантной терапии. К ним относятся добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки, включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки, включение пробиотических штаммов, доказавших свою эффективность в клинических исследованиях, в состав эрадикационной терапии (ЭТ) *H. pylori*, что приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению числа нежелательных явлений (НЯ) [2]. Как видно из предложенных вариантов, компоненты адьювантной терапии инфекции *H. pylori* способствуют цитопротекции, повышению эффективности, увеличению безопасности базовой схемы эрадикации. Рассмотрим подробнее эти варианты.

## Адьювантная терапия инфекции *H. pylori*

Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата обусловлено растущей устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину, которая до пандемии составляла в разных регионах России от 6 до 25% по данным бактериологического исследования и до 40% по данным молекулярно-генетического исследования [3–5], а после пандемии в связи с повышенным употреблением макролидов, вероятнее всего, возросла. Висмута трикалия дицитрат способствует преодолению резистентности *H. pylori* к кларитромицину и позволяет увеличить эффективность эрадикации возбудителя даже при инвазии кларитромицин-резистентными штаммами с 18–34,6 до 84% [6, 7]. Добавление висмута трикалия дицитрата к стандартной тройной терапии убедительно увеличивает эрадикацию инфекции выше 90% по данным Европейского регистра лечения *H. pylori* [8]. Актуальность использования висмута трикалия дицитрата обусловлена отсутствием первичной и вторичной резистентности *H. pylori* к нему, а также его свойствами кишечного антисептика, что связано со снижением риска развития побочных эффектов, вызванных антибиотиками, таких как диарея и дисбиоз кишечника [9]. Кроме того, висмута трикалия дицитрат обладает собственным антихеликобактерным действием. Так, в исследовании В. Marshall и соавт. (1988 г.) его эрадикационная эффективность в монотерапии составила 27%, а в работе Л.Б. Лазебника и соавт. (2010 г.) – 33,3% [10, 11]. Препараты висмута защищают клетки слизистой оболочки желудка (СОЖ) от повреждающего действия продуктов воспаления, предотвращая прогрессирование гастрита, в том числе постэрадикационного [12]. Важным положительным эффектом препаратов висмута является подавление процессов перекисного окисления липидов с одновременной защитой ДНК, т.е. препараты висмута можно рассматривать как «ловушки» свободных радикалов [13]. В клинических рекомендациях Минздрава России стандартная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом, рекомендуется в качестве одного из вариантов терапии 1-й линии эрадикации инфекции [1].

Второй вариант адьювантной терапии – это цитопротектор ребамипид, обеспечивающий защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта посредством стимуляции синтеза простагландинов и ингибирования продуктов перекисного окисления, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Препарат улучшает кровоснабжение СОЖ, повышает синтез

гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка [14, 15]. Еще в 1998 г. показано, что ребамипид уменьшает адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка в культуре клеток [16], и дальнейшие исследования подтверждают антихеликобактерное действие препарата [17–19]. Для того чтобы добиться существенной регрессии морфологических признаков гастрита со снижением инфильтрации нейтрофилами и моноцитами на фоне *H. pylori* и/или после эрадикации инфекции, необходимо длительное (6–12 мес) лечение ребамипидом [20, 21]. Важный эффект ребамипида – восстановление проницаемости эпителия, в том числе пищеварительной трубки, что может рассматриваться как системное цитопротективное действие [22]. В клинических рекомендациях Минздрава России в качестве меры повышения эффективности антихеликобактерного лечения и лучшей его переносимости возможно добавление в схемы эрадикации ребамипида [1, 17].

К препаратам, обеспечивающим эффективную локальную цитопротекцию, относится альфа-глутамил-триптофан, регенераторный и противовоспалительный эффект которого объясняются метаболитическим действием. Он активизирует внутриклеточный пептидный регуляторный каскад и позволяет ускорить пролиферацию и дифференцировку различных клеток за счет взаимодействия с mGlu-R-Ia и mGlu-R-III (метаболитическими глутаматными рецепторами) [23], а также ускоряет восстановление структуры межклеточного матрикса из-за модуляции активности матриксных металлопротеиназ [24]. По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности альфа-глутамил-триптофана при лечении хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, установлено, что этот препарат обладает регенераторным эффектом: способствует увеличению на 26,1% количества желез на 1 мм<sup>2</sup> СОЖ по данным морфометрического исследования [25], восстановлению кислотопродукции в желудке [26], нормального соотношения пепсиногена I и пепсиногена II по данным исследования Гастропанель, что косвенно указывает на восстановление функциональной активности СОЖ [27], а также оказывает противовоспалительный эффект: способствует снижению количества клеток воспалительной инфильтрации на 1 мм<sup>2</sup> СОЖ (эозинофильных гранулоцитов – в 3 раза, нейтрофильных лейкоцитов – в 4 раза, макрофагов – в 1,5 раза, лимфоцитов – на 28,2%, плазмочитов – на 29,6%) [28].

Одно из перспективных направлений оптимизации схем антихеликобактерной терапии – дополнительное использование в ее составе пробиотиков – препаратов для улучшения микробиоты желудочно-кишечного тракта. Актуальность использования пробиотиков обусловлена снижением эффективности стандартной антихеликобактерной терапии, связанной с ростом резистентности *H. pylori* к антибиотикам, побочными эффектами ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов, нежеланием пациентов принимать антибиотики [29].

Возможность применения препаратов пробиотического действия отражена в международных и российских рекомендациях по лечению этой инфекции. В постулатах IV, V и VI Маастрихтского консенсуса упоминается об эффективности некоторых пробиотиков и препаратов в качестве дополнения к стандартной ЭТ [30–32]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ас-

**Суворов Александр Николаевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. молекулярной микробиологии ФГБУ ИЭМ

**Ермоленко Елена Игоревна** – д-р мед. наук, зав. лаб. биомедицинской микробиологии отд. молекулярной микробиологии ФГБУ ИЭМ, проф. каф. медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Alexander N. Suvorov** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Institute of Experimental Medicine. ORCID: 0000-0003-2312-5589

**Elena I. Ermolenko** – D. Sci. (Med.), Institute of Experimental Medicine, Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-2569-6660

Таблица 1. Оценка эффективности пробиотиков в комплексной ЭТ

| Первый автор, год                                                     | Число <i>H. pylori</i> -позитивных пациентов | Тип ЭТ                                                                                    | Тип пробиотика                                                                                                                                                                   | Результаты                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Результаты для мультиштаммовых пробиотиков (симбиотиков)              |                                              |                                                                                           |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |
| N. Viazis [40], 2022 г.                                               | 664                                          | Квадротерапия без висмута                                                                 | Пробиотик – комбинация четырех штаммов: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> | Уровень эрадикации в группе пробиотиков – 92,0%, в группе плацебо – 86,8% ( $p=0,028$ ). В группе пробиотика существенно ниже частота побочных эффектов                                                   |
| A. McNicholl [41], 2018 г.                                            | 209                                          | 33% – тройная терапия, 66% – квадротерапия без висмута                                    | <i>Lactobacillus plantarum</i> и <i>Pediococcus acidilactici</i>                                                                                                                 | Добавление пробиотиков не уменьшило побочных эффектов, не улучшило соблюдение режима терапии или показатели эрадикации                                                                                    |
| Результаты для пробиотиков, содержащих <i>Lactobacillus</i> spp.      |                                              |                                                                                           |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |
| P. Poonyam [42], 2019 г.                                              | 100                                          | Квадротерапия с висмутом                                                                  | <i>Lactobacillus reuteri</i> (Biogaia®)                                                                                                                                          | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 96,0%, в группе плацебо – 88,0% ( $p>0,05$ ). В группе пробиотика существенно ниже частота побочных эффектов                                                     |
| C. Yang [43], 2021 г.                                                 | 200                                          | Стандартная тройная терапия                                                               | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17648                                                                                                                                            | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 81,8%, в группе плацебо – 83,7% ( $p=0,730$ ). Пробиотик помогает улучшить микробиологический профиль и снизить частоту вздутия живота и диареи                  |
| C. Moreno Márquez [44], 2022 г.                                       | 80                                           | Квадротерапия с висмутом                                                                  | <i>Lactobacillus reuteri</i> strains (DSM 17938 and ATCC PTA 6475)                                                                                                               | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 85,0%. Добавление к терапии пробиотика способствовало только купированию абдоминальной боли и дискомфорта ( $p<0,001$ )                                          |
| N. Naghibzadeh [45], 2022 г.                                          | 104                                          | Квадротерапия: ингибитор протонной помпы, висмута субцитрат, кларитромицин и амоксициллин | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ 17648                                                                                                                                          | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 92,3%, в группе плацебо – 86,5%                                                                                                                                  |
| N. Ismail [46], 2023 г.                                               | 90                                           | Стандартная тройная терапия                                                               | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17648                                                                                                                                           | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 91,1%, в группе плацебо – 68,9% ( $p=0,007$ ). В группе, принимавшей пробиотик, наблюдалось меньшее число побочных эффектов, чем в группе плацебо ( $p=0,026$ )  |
| M. Mohtasham [47], 2023 г.                                            | 450                                          | Квадротерапия с висмутом                                                                  | <i>Lactobacillus reuteri</i>                                                                                                                                                     | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 78,7%, в группе плацебо – 72% ( $p>0,05$ ). В группе, принимавшей пробиотик, наблюдалось меньшее число побочных эффектов, чем в группе плацебо ( $p<0,001$ )     |
| Результаты для пробиотиков, содержащих <i>Saccharomyces boulardii</i> |                                              |                                                                                           |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |
| H. Seddik [48], 2019 г.                                               | 199                                          | Стандартная последовательная терапия                                                      | <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745                                                                                                                                        | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 86,0%, в группе плацебо – 74,7% ( $p=0,02$ ). Частота побочных эффектов в группе пробиотика – 17,0%, в группе плацебо – 55,7% ( $p<0,001$ )                      |
| C. He [49], 2019 г.                                                   | 300                                          | Квадротерапия: с висмутом                                                                 | <i>Saccharomyces boulardii</i>                                                                                                                                                   | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 90,4%, в группе плацебо – 89,0% ( $p=0,870$ ). Общее число НЯ и частота диареи и тошноты в группе пробиотика значительно ниже, чем в группе плацебо ( $p<0,05$ ) |
| Y. Chang [50], 2019 г.                                                | 122                                          | Тройная стандартная терапия                                                               | <i>Saccharomyces boulardii</i>                                                                                                                                                   | Уровень эрадикации в группе пробиотика – 89,2%, в группе плацебо – 86,8%. Использование пробиотиков значительно не снижало частоту побочных явлений ( $p=0,574$ )                                         |

социации по лечению инфекции *H. pylori* у взрослых указано, что включение пробиотиков в состав антихеликобактерной терапии способствует повышению ее эффективности и снижению частоты возникновения НЯ, в том числе снижает риск развития *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареи [33]. В VIII Московских соглашениях Научного общества гастроэнтерологов России, посвященных вопросам ведения пациентов, инфицированных *H. pylori*, также делается акцент на то, что наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляются на фоне добавления пребиотиков или пробиотиков [34]. В клинических рекомендациях Минздрава России в качестве адъювантной терапии в схемах эрадикации *H. pylori* возможно назначение штаммоспецифичных пробиотиков, доказавших свою эффективность, для снижения частоты НЯ, в том числе антибиотикоассоциированной диареи [1].

В ряде метаанализов показано, что включение пробиотиков в схемы ЭТ способствует повышению эффективности эрадикации, снижению частоты и тяжести побочных эффектов антибиотиков и увеличению приверженности пациентов лечению [35–39]. Потенциальные механизмы действия пробиотиков против *H. pylori* включают не только коррекцию кишечной микробиоты, но и иммунологические эффекты

(повышение гуморального и клеточного иммунитета, снижение окислительного стресса), прямые антагонистические эффекты против *H. pylori* (такие как колонизационная резистентность и синтез бактериоцинов) и стимуляцию местной иммунологической защиты (укрепление защитного барьера и уменьшение воспаления СОЖ) [37]. Для анализа эффективности адъювантного лечения пробиотиками инфекции *H. pylori* мы провели поиск рандомизированных контролируемых исследований действия пробиотиков против данного микроорганизма в PubMed за последние 5 лет (с 2018 по 2023 г.) по ключевым словам: *Helicobacter pylori*, probiotics. В общей сложности найдено 295 научных статей с этими ключевыми словами, из которых 30 клинических исследований, 16 систематических обзоров и метаанализов, 28 рандомизированных контролируемых исследований и 115 обзоров. Из 28 статей с результатами рандомизированных контролируемых исследований в 11 оценивался уровень эрадикации при проведении антихеликобактерной терапии с дополнительным использованием различных штаммов пробиотиков. Эти статьи включены в наш анализ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, добавление пробиотиков к различным вариантам ЭТ способствует повышению эффективности эрадикации, но не во всех исследованиях получена

статистически значимая разница с плацебо. Следует проводить дальнейшие исследования для уточнения результатов и поиска штаммов, которые в большей степени способствуют повышению эффективности и безопасности лечения инфекции *H. pylori*.

Позитивное действие пробиотиков связывают и с тем, что некоторые из них могут оказывать антагонистическое влияние на *H. pylori* посредством ингибирования роста микроорганизма за счет выработки антимикробных продуктов (бактериоцинов) или конкуренции за выживание (феномен колонизационной резистентности) [51, 52]. Это послужило поводом к проведению исследований по оценке эффективности монотерапии пробиотиками в лечении инфекции *H. pylori*. Монотерапия пробиотиками может рассматриваться как альтернативная терапия в случаях поливалентных аллергических реакций на антибиотики, при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики, а также членам семей пациентов, инфицированных *H. pylori*, поскольку скорость эрадикации при таком лечении значительно ниже по сравнению со стандартными схемами. Кроме того, монотерапия пробиотиками может быть предпочтительной в педиатрической практике для детей в возрасте до 10 лет. Среди различных вариантов монотерапии наиболее обнадеживающие результаты наблюдались при применении мультиштаммовых пробиотиков (симбиотиков) (32,5%), *S. boulardii* (28%), комплекса *Clostridium butyricum* и *Bacillus coagulans* (26%) и *Lactobacillus reuteri* (14,2%) [53–55]. Наши данные об эффективности монотерапии с использованием *Enterococcus faecium* L3 показали уровень эрадикации 39%, но для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие многоцентровые клинические испытания [52, 56].

Инновационным способом повышения эффективности эрадикации при отсутствии негативного влияния на микробиоту стала разработка аутопробиотиков. Аутопробиотики – представители собственной индигенной микробиоты, введенные обратно в организм пациента с целью восстановления микробиоценоза. Впервые использовать собственные штаммы микробиоты для профилактики дисбактериоза после приема антибиотиков и лечения кишечных инфекций предложили В.М. Коршунов и соавт. в 1987 г. (Патент SU1286212 СССР). В патенте Б.А. Шендерова и М.А. Манвеловой в 1999 г. предложены сам термин и способ получения аутопробиотика, содержащего живые бифидобактерии и лактобациллы, выжившие после селекции обработкой сыворотками пациентов для исключения выделения «транзиторных бактерий» (Патент RU2139070C1, РФ). Б.А. Шендеров также сформулировал концепцию использования аутофлоры пациентов и показал необходимость создания криобанков микробиоты для дальнейшего использования в терапии с помощью аутопробиотиков<sup>1</sup>. Такие препараты пробиотического действия дольше задерживаются в кишке, что позволяет использовать короткие курсы лечения. Аутопробиотики, приготовленные из собственных (индигенных) лактобацилл, бифидобактерий или энтерококков, могут стать препаратами выбора, так как к ним в организме с первых лет жизни формируется иммунологическая толерантность и они не вступают в конфликтные отношения с другими резидентными представителями микробиоты человека [57]. Уже есть работы, в которых показана эффективность аутопробиотиков на основе индигенных штаммов *Lactobacillus* spp. в восстановлении и стабилизации содержания основных представителей нормофлоры кишечника (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Escherichia coli*) при дисбиотических нарушениях, вызванных применением антибактериальных препаратов [58, 59], а индигенных штаммов *Enterococcus* spp. – в лечении патологии кишечника и неврологических заболеваний [57, 60]. Прин-

ципальное отличие аутопробиотиков, разработанных в ФБГНУ ИЭМ, состоит в генетическом анализе отбираемых бактериальных клонов, видовой идентификации штаммов, исследовании на наличие генов патогенности, исключающем возможность возникновения побочных эффектов, а также биобанкировании отобранных аутопробиотических штаммов для повторного применения. Согласно нашим данным, эффективность монотерапии с использованием аутопробиотиков на основе индигенных непатогенных энтерококков продемонстрирована при лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*: уровень эрадикации составил 80%, а после 20-дневного лечения аутопробиотиками наблюдалось 100% облегчение симптомов [55].

Пребиотики также демонстрируют эффективность в комплексном лечении *H. pylori*-инфицированных пациентов. Пребиотики – это вещества, которые не перевариваются и не всасываются в кишке, но ферментируются кишечной микробиотой и создают благоприятные условия для роста и размножения основных представителей нормобиоты кишечника [61, 62]. Их действие связано со снижением частоты побочных явлений на фоне использования антибактериальных препаратов, повышением приверженности пациентов лечению вследствие улучшения его переносимости.

## Заключение

Рассмотренные в статье аспекты использования различных вариантов адъювантной терапии инфекции *H. pylori* имеют важное прикладное значение и обеспечивают оптимизацию ведения пациентов, инфицированных *H. pylori*. Для пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка препаратом выбора может стать висмута трикалия дицитрат, для пациентов с хроническим атрофическим гастритом обеспечить локальную цитопротекцию и регресс атрофии поможет альфа-глутамил-триптофан, для восстановления эпителиальной проницаемости прекрасно подойдет ребамицид, а пробиотики, аутопробиотики и пребиотики обеспечивают как повышение эффективности эрадикации возбудителя, так и уменьшение побочных эффектов и улучшение самочувствия пациентов с помощью коррекции нарушений микробиоты желудочно-кишечного тракта, баланс которой можно считать залогом здоровья человека.

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

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

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

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

**Источник финансирования.** Работа профинансирована из средств Государственного задания, регистрационный №1022041101032-1-1.6.2 (шифр научной темы FGWG-2025-0010).

**Funding source.** The study was funded by the State Assignment №1022041101032-1-1.6.2 (research project code FGWG-2025-0010).

<sup>1</sup>Шендеров Б.А., Манвелова М.А. Способ получения аутопробиотика, содержащего живые бифидобактерии и лактобациллы. Патент на изобретение, 1999. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2139070>. Ссылка активна на 06.03.2024.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гастрит и дуоденит», 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2). Ссылка активна на 19.03.2025 [Klinicheskie rekomendatsii MZ RF «Gastrit i duodenit», 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2). Accessed: 19.03.2025 (in Russian)].
2. 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 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
3. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:15-7 [Osipenko MF, Bikbulatova EA, Shakalite YuD, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:15-7 (in Russian)]. EDN: SEPVAB
4. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015;4:91-5 [Simanenkova VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial drugs according to the results of bacteriological testing. *Lechashchii vrach*. 2015;4:91-5 (in Russian)]. EDN: TPLKMR
5. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А., и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5:73-6 [Baryshnikova NV, Denisova EV, Kornienko EA, et al. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in St. Petersburg residents with peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;5:73-6 (in Russian)]. EDN: MVAHWR
6. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010;15(3):233-8. DOI:10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x
7. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(10):538-9. DOI:10.1038/nrgastro.2010.131
8. McNichol AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89-98. DOI:10.1016/j.cgh.2019.03.048
9. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;6:116-21 [Tkachenko EI, Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV. Optimization of treatment of patients with diseases associated with *Helicobacter pylori* infection: justification of the need to use bismuth preparations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;6:116-21 (in Russian)]. EDN: YQIDJV
10. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988;2(8626-7):1437-42. DOI:10.1016/S0140-6736(88)90929-4
11. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.Б., Щербаков П.Л., и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(2):3-7 [Lazebnik LB, Vasilev YuV, Shcherbakov PL, et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(2):3-7 (in Russian)]. EDN: MVAIIF
12. Хомерики Н.М., Морозов И.А. Особенности цитопroteкции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висмута. *Медицинский совет*. 2017;11:112-9 [Khomeriki NM, Morozov IA. Peculiarities of cytoprotection in the stomach and some aspects of pharmacological action of bismuth drugs. *Medical Council*. 2017;(11):112-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-112-119
13. Bagchi D, McGinn TR, Ye X, et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci*. 1999;44(12):2419-28. DOI:10.1023/a:1026618501729
14. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
15. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):153-9. DOI:10.1046/j.1365-2036.2036.18.s1.17.x
16. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895-9. DOI:10.1128/AAC.42.8.1895
17. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
18. Hayashi S, Sugiyama T, Yokota K, et al. Combined effect of rebamipide and ecabate sodium on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Microbiol Immunol*. 2000;44(7):557-62. DOI:10.1111/j.1348-0421.2000.tb02534.x
19. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):S3-S11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9
20. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7. DOI:10.1023/a:1014716822702
21. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI:10.1155/2015/865146
22. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):940-56 [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):940-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201523
23. Ohashi H, Maruyama T, Higashi-Matsumoto H, et al. A novel binding assay for metabotropic glutamate receptors using [3H] L-glutamic acid and recombinant receptors. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2002;57(3-4):348-55. DOI:10.1515/znc-2002-3-425
24. Shevtsov MA, Smagina LV, Kudriavtseva TA, et al. Glu-Trp-ONA or its acylated analogue (R-Glu-Trp-ONA) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1717-27. DOI:10.2147/DDDT.S79665
25. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., и др. Актуальные вопросы профилактики рака желудка. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):357-64 [Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV, Krasnov AA, et al. Topical issues of prevention of stomach cancer. *Consilium medicum*. 2022;24(5):357-64 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201922
26. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., и др. Влияние Регастим Гастро на восстановление кислотопродукции в желудке по данным суточной pH-метрии у больных хроническим атрофическим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):40-7 [Uspenskiy Yu P, Baryshnikova NV, Krasnov AA, et al. The effect of Regasthim Gastro on the restoration of acid production in the stomach according to daily pH-metry in patients with chronic atrophic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2):40-7 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-198-2-40-47
27. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Я.А., и др. Alpha-Glutamyl-Tryptophan in the treatment of chronic atrophic gastritis, associated with *Helicobacter pylori*. From the edited volume «*Helicobacter pylori* Infection – An Up to Date on the Pathogenic Mechanisms, Diagnosis and Clinical Management». Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/84437>. Accessed: 06.03.2024.
28. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Калинина Е.Ю., и др. Эффективность альфа-глутамил-триптофана в купировании воспаления у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. *Докладная гастроэнтерология*. 2022;11(4):15-21 [Baryshnikova NV, Uspenskiy YuP, Kalinina EYu, et al. The effectiveness of alpha-glutamyl-tryptophan in relieving inflammation in patients with chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Doklady Gastroenterologia*. 2022;11(4):15-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro2022110415
29. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Врач*. 2012;1:36-8 [Tkachenko EI, Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV. Optimization of treatment for *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Vrach*. 2012;1:36-8 (in Russian)].
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302084
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
32. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
33. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
34. Лазебник Л.Б., Дехнич Н.Н., Ситкин С.И., и др. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(12):49-145 [Lazebnik LB, Dekhnich NN, Sitkin SI, et al. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12):49-145 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145

35. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1069-79. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(11-12):1408. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
36. Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(4):466-75. DOI:10.1016/j.clinre.2017.04.004
37. Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163743. DOI:10.1371/journal.pone.0163743
38. Zhang MM, Qian W, Qin YY, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345-57. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4345
39. Shi X, Zhang J, Mo L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. DOI:10.1097/MD.00000000000015180
40. Viazis N, Argyriou K, Kotzampassi K, et al. A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard *Helicobacter pylori*-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates. *Nutrients.* 2022;14(3):632. DOI:10.3390/nu14030632
41. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pedio-coccus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2018;23(5):e12529. DOI:10.1111/hel.12529
42. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High Effective of 14-Day High-Dose PPI-Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(9):2859-64. DOI:10.31557/APJCP.2019.20.9.2859
43. Yang C, Liang L, Lv P, et al. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2021;26(6):e12856. DOI:10.1111/hel.12856
44. Moreno Márquez C, Fernández Álvarez P, Valdés Delgado T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic *Lacto-bacillus reuteri* in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(2):89-95. DOI:10.17235/reed.2021.7931/2021
45. Naghibzadeh N, Salmani F, Nomiri S, Tavakoli T. Investigating the effect of quadruple therapy with *Saccharomyces boulardii* or *Lactobacillus reuteri* strain (DSMZ 17648) supplements on eradication of *Helicobacter pylori* and treatments adverse effects: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):107. DOI:10.1186/s12876-022-02187-z
46. Ismail NI, Nawawi KNM, Hsin DCC, et al. Probiotic containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 as an adjunct treatment for *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2023;28(6):e13017. DOI:10.1111/hel.13017
47. Mohtasham M, Joukar F, Maroufizadeh S, et al. *Lactobacillus reuteri* compared with placebo as an adjuvant in quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized, double-blind, controlled trial. *Arab J Gastroenterol.* 2023;24(1):40-4. DOI:10.1016/j.ajg.2022.10.004
48. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75:639-45. DOI:10.1007/s00228-019-02625-0
49. He CX, Kong FT, Liang F, et al. Influence of different timing of *Saccharomyces boulardii* combined with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019;99(22):1731-4 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.22.010
50. Chang YW, Park YM, Oh CH, et al. Effects of probiotics or broccoli supplementation on *Helicobacter pylori* eradication with standard clarithromycin-based triple therapy. *Korean J Intern Med.* 2020;35:574-81. DOI:10.3904/kjim.2019.139
51. Суворов А.Н., Барышник Н.В., Сварваль А.В., Ниязов Р.М. Возможности некоторых пробиотических штаммов в эрадикации *Helicobacter pylori* in vitro и in vivo. *Фарматека.* 2018;(2):74-8 [Suvorov AN, Baryshnikova NV, Svarval AV, Niyazov RM. Possibilities of some probiotic strains in the eradication of *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo. *Pharmateca.* 2018;(2):74-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2018.2.74-78
52. Ermolenko EI, Molostova AS, Baryshnikova NV, et al. The clinical effectiveness of probiotics and autoprobiotics in treatment of *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(4):726-34. DOI:10.15789/2220-7619-TCE-1927
53. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24:139-49. DOI:10.3748/wjg.v24.i1.139
54. Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, et al. The Efficacy of Probiotics in the Management of *Helicobacter Pylori*: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13:e20483. DOI:10.7759/cureus.20483
55. Baryshnikova NV, Ilna AS, Ermolenko EI, et al. Probiotics and autoprobiotics for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World J Clin Cases.* 2023;11(20):4740-51. DOI:10.12998/wjcc.v11.i20.4740
56. Baryshnikova N, Ermolenko E, Svarval A, et al. *Enterococcus faecium* L-3 in Eradication of *Helicobacter pylori*: In-vivo and In-vitro. *Int J Clin Med Microbiol.* 2017;2:123. DOI:10.15344/2456-4028/2017/123
57. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:1869. DOI:10.3389/fmicb.2018.01869
58. Боровкова Е.А., Алиева Е.В. Микробиологическое исследование микрофлоры толстого кишечника на дисбактериоз в оценке эффективности аутопробиотикотерапии. *Естественные и технические науки.* 2020;8(146):24-33 [Borovkova EA, Alieva EV. Mikrobiologicheskoe issledovanie mikroflory tolstogo kishechnika na disbakterioz v otsenke effektivnosti avtoprobiotikoterapii. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2020;8(146):24-33 (in Russian)].
59. Цапиева А.Н., Боровкова Е.А., Карасева А.Б., и др. Разработка метода идентификации индигенных лактобацилл кишечника при создании аутопробиотиков. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(3):52-9 [Tsapieva AN, Borovkova EA, Karaseva AB, et al. Razrabotka metoda identifikatsii indigennykh laktobatsill kishechnika pri sozdanii avtoprobiotikov. *Voprosy detskoi dietologii.* 2019;17(3):52-9 (in Russian)]. DOI:10.20953/1727-5784-2019-3-52-59
60. Ermolenko EI, Abdurasulova IN, Kotyleva MP, et al. Effects of Indigenous Enterococci on the Intestinal Microbiota and the Behavior of Rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2018;48(4):496-505. DOI:10.1007/s11055-018-0591
61. Всемирная гастроэнтерологическая организация. Практические рекомендации «Пробиотики и пребиотики». Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>. Ссылка активна на 19.03.2025 [Vsemirnaya gastroenterologicheskaya organizatsiya. Prakticheskie rekomendatsii "Probiotiki i prebiotiki". Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>. Accessed: 19.03.2025 (in Russian)].
62. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401-12. DOI:10.1093/jn/125.6.1401

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Комбинированная терапия болезни Крона ингибитором интерлейкина 12/23 и таргетным иммуносупрессором. Клинические наблюдения

О.В. Князев<sup>✉1</sup>, А.В. Каграманова<sup>1,2</sup>, А.А. Лищинская<sup>1</sup>, Е.А. Сабельникова<sup>1,3</sup>, Н.В. Лазука<sup>1</sup>, А.И. Парфенов<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В последние годы опубликовано несколько клинических исследований, обзоров и клинических наблюдений двойной биологической терапии – одновременного применения двух генно-инженерных биологических препаратов и/или таргетных иммуносупрессоров при болезни Крона (БК). В статье приведены клинические наблюдения двойной биологической терапии упадацинибом и устекинумабом пациентов с тяжелой формой БК, которой предшествовала генно-инженерная биологическая терапия. Через 26 нед комбинированной терапии у всех пациентов достигнута клиничко-эндоскопическая и иммунобиологическая ремиссия БК без развития серьезных нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, упадациниб, устекинумаб

**Для цитирования:** Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Сабельникова Е.А., Лазука Н.В., Парфенов А.И. Комбинированная терапия болезни Крона ингибитором интерлейкина 12/23 и таргетным иммуносупрессором. Клинические наблюдения. Consilium Medicum. 2025;27(5):274–278. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203290

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## CASE REPORT

# Combination therapy of Crohn's disease with an interleukin 12/23 inhibitor and a targeted immunosuppressant: Clinical cases

Oleg V. Knyazev<sup>✉1</sup>, Anna V. Kagramanova<sup>1,2</sup>, Albina A. Lishchinskaia<sup>1</sup>, Elena A. Sabelnikova<sup>1,3</sup>, Natalia V. Lazuka<sup>1</sup>, Asfold I. Parfenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

Several clinical studies, reviews, and clinical observations of dual biological therapy – the simultaneous use of two genetically engineered biological drugs and/or targeted immunosuppressants in Crohn's disease (CD) – have been published in recent years. The article presents clinical cases with dual biological therapy with upadacitinib and ustekinumab in patients with severe CD, which was preceded by genetically engineered biological therapy. After 26 weeks of combination therapy, all patients achieved clinical, endoscopic, and immunobiological remission of CD without serious adverse events.

**Keywords:** Crohn's disease, upadacitinib, ustekinumab

**For citation:** Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaia AA, Sabelnikova EA, Lazuka NV, Parfenov AI. Combination therapy of Crohn's disease with an interleukin 12/23 inhibitor and a targeted immunosuppressant: Clinical cases. Consilium Medicum. 2025;27(5):274–278. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203290

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: o.knyazev@mknc.ru; SPIN-код: 3268-0360

**Каграманова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. SPIN-код: 4086-6745

**Лищинская Альбина Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 9369-9674

**Сабельникова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 5387-7552

**Лазука Наталья Викторовна** – мл. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 6112-0291

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

<sup>✉</sup>**Oleg V. Knyazev** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: o.knyazev@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

**Anna V. Kagramanova** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0002-3818-6205

**Albina A. Lishchinskaia** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-7891-2702

**Elena A. Sabelnikova** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-7519-2041

**Natalia V. Lazuka** – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0006-3851-3305

**Asfold I. Parfenov** – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9782-4860

## Введение

Лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) сопряжено с высокой нагрузкой на ресурсы здравоохранения. Медикаментозное лечение включает использование базисных препаратов (месалазин, иммуномодуляторов, таких как азатиоприн или метотрексат), глюкокортикостероидов (ГКС), биологических препаратов (моноклональных антител против фактора некроза опухоли  $\alpha$  – анти-ФНО- $\alpha$ , анти-интегринов и анти-интерлейкинов) и малых молекул (таргетных иммуносупрессоров – ТИС) [ингибиторов янус-киназ – JAK, модуляторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов]. Лечение больных ВЗК направлено на достижение терапевтических целей, которые включают улучшение или нормализацию клинических, биохимических, эндоскопических показателей, а также качества жизни и трудоспособности [1].

Терапия пациентов с тяжелыми или рефрактерными формами ВЗК представляет собой сложную задачу для гастроэнтеролога. В повседневной клинической практике лечение ВЗК осуществляют одним или комбинацией двух или более лекарственных препаратов в зависимости от тяжести атаки. Эти комбинации включают не только препараты первого ряда (например, месалазин, ГКС, антибиотики и иные), но и препараты второго, третьего ряда – ИС и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Несмотря на значительные терапевтические достижения, существует значительный процент пациентов, недостаточно отвечающих на проводимую терапию, что приводит к прогрессированию заболевания, развитию осложнений, необходимости оперативного вмешательства и инвалидизации пациента.

В последние годы опубликовано несколько клинических исследований, обзоров и наблюдений, в которых одновременно применяли комбинацию двух ГИБП и/или малых молекул.

Двойная биологическая терапия (ДБТ) – это термин, который относится к одновременному назначению пациенту с ВЗК двух ГИБП или ГИБП и ТИС.

Термин «комбинированная терапия» относится к комбинации ГИБП с другими лекарственными средствами, в основном с ИС. Эти терапевтические подходы уже широко применяют при лечении пациентов с ВЗК, рефрактерных к лечению, или пациентов с тяжелыми внекишечными проявлениями (ВКП) [2, 3]. Имеются данные, которые подтверждают, что ДБТ является безопасной комбинацией терапии у пациентов с ВЗК, у которых монотерапия ГИБП оказалась неэффективной, а также у пациентов с тяжелыми ВКП [4].

В настоящее время наиболее часто используемые комбинации включают одновременное применение блокаторов ФНО- $\alpha$  с ведолизумабом (ВЕДБ) или одновременное применение устекинумаба (УСТ) с ВЕДБ. Комбинацию этих препаратов часто применяют с учетом удовлетворительного профиля безопасности, а также на основе максимальной эффективности в качестве монотерапии [5–8].

В первом рандомизированном исследовании, опубликованном в 2007 г., авторы изучили безопасность и эффективность комбинации натализумаба и инфликсимаба (ИФЛ) у пациентов с болезнью Крона (БК), не отвечавших на терапию ИФЛ [9]. В общей сложности 52 пациента получали комбинацию натализумаба и ИФЛ, а 27 человек – ИФЛ и плацебо. С учетом профиля безопасности не отмечено различий в частоте инфекций между двумя группами (27% против 30%). После первых 10 нед у пациентов, которые продолжали получать комбинацию ИФЛ и натализумаба, не наблюдали серьезных побочных эффектов (инфекции, рака, смерти). Клиническая эффективность оказалась выше у пациентов, которые получали ДБТ, чем в группе получавших плацебо, однако различия не были статистически значимыми. Несмотря на удовлетворительные результаты, по мнению авторов, этой комбинации следует избегать из-за побочных эффектов натализумаба, связанных с риском мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

В ретроспективном исследовании Е. Yang и соавт. (2020 г.) оценили безопасность и эффективность ДБТ у 22 пациентов с рефрактерной БК с различными комбинациями из 6 ГИБП, которые включали препараты анти-ФНО- $\alpha$  (ИФЛ, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол) в сочетании с ВЕДБ или УСТ [10]. Эндоскопическое улучшение и эндоскопическая ремиссия отмечены у 43 и 26% соответственно, а клинический ответ – у 50%. Клиническое улучшение при перианальных свищах наблюдали у пациентов с БК. Нежелательные явления (НЯ) отмечены в 13% исследований [10].

В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2020 г., оценивали ДБТ у 16 пациентов с ВЗК (у 11 с БК и у 5 с язвенным колитом – ЯК). Семь пациентов получили ДБТ по поводу рефрактерной формы заболевания, а 9 человек – из-за трудно купируемых ВКП. Пациенты получали препараты анти-ФНО- $\alpha$  в комбинации с ВЕДБ или УСТ, а 2 человека – комбинированное лечение ВЕДБ и УСТ в течение 8 нед. Клиническое улучшение как кишечных проявлений, так и ВКП наблюдали у всех пациентов. Клинически незначимые побочные эффекты наблюдали у 3 человек [6].

ВЕДБ представляет собой эффективный и безопасный ГИБП при лечении пациенток с ВЗК во время беременности, пациентов пожилого возраста, людей, перенесших хирургическое вмешательство, а также больных со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Благодаря преимуществам препарата, главным образом из-за безопасности, ВЕДБ в настоящее время является основным биологическим агентом для применения ДБТ с другим ГИБП или ТИС [11, 12]. Комбинация ВЕДБ с УСТ представляется наиболее перспективной на основании данных ретроспективных исследований, описаний клинических наблюдений и должна стать основной областью будущих исследований, поскольку может быть эффективной у пациентов не только с БК, но и с ЯК.

Упадацитиниб (УПАДА) – селективный ингибитор JAK II поколения, блокирующий JAK 1-го типа. Десять пациентов с БК, рефрактерных к стандартной терапии, получали комбинацию УПАДА и УСТ, за которыми наблюдали в течение 10 мес. Предшествующая терапия осуществлялась 4 ГИБП. Показаниями к применению ДБТ являлись активная БК ( $n=6$ ), активные ВКП ( $n=2$ ), а также активная БК с ВКП ( $n=2$ ). У 5 из 6 пациентов с активной БК достигнута клиническая ремиссия, у 2 человек с тяжелым артритом отмечено значительное клиническое улучшение. Побочные эффекты проявлялись респираторными симптомами и тошнотой. Вероятно, ДБТ с УПАДА и УСТ может быть эффективной и безопасной при рефрактерной БК, а также у пациентов с ВКП [13].

Клинической ситуацией, при которой возникает необходимость проведения комбинированной биологической терапии, является наличие ВКП, которые присутствуют примерно у 20–45% пациентов после постановки диагноза. Некоторые ВКП не зависят от активности ВЗК и требуют независимого лечения. Известно, что у пациентов с ВЗК активируется несколько патогенетических путей воспалительной активности, вследствие чего монотерапия может оказаться недостаточной для лечения всех пациентов [13]. В связи с этим существует множество сценариев, в которых двойную терапию используют как для индукции, так и для поддержания лечения. Данная стратегия включает комбинацию двух или более методов лечения с различными терапевтическими мишенями с целью достижения оптимального контроля над заболеванием.

Комбинированная терапия ГИБП представляет собой подход, при котором одновременно или последовательно используют два или более биологических препарата для лечения различных заболеваний, чаще всего аутоиммунных и иммуновоспалительных, таких как ревматоидный артрит, псориаз, БК, ЯК, системная красная волчанка, ан-

килозирующий спондилит и др. Целью комбинированной терапии являются повышение терапевтического эффекта за счет воздействия на разные патогенетические механизмы заболевания, снижение резистентности к монотерапии, улучшение контроля над заболеванием и повышение качества жизни пациентов. Преимущества комбинированной терапии заключаются в более быстром достижении ремиссии, уменьшении доз препаратов, снижении побочных эффектов и возможности преодоления резистентности к одному препарату. Однако существуют определенные риски и ограничения, связанные с повышенным риском инфекций из-за двойной иммуносупрессии и необходимости более тщательного мониторинга безопасности и эффективности. Перед началом комбинированной терапии необходимо оценить риски и преимущества для каждого пациента, осуществить регулярный мониторинг лабораторных показателей и клинического состояния пациента, индивидуально подобрать препараты и их дозировку.

Комбинированная терапия ГИБП является перспективным направлением в лечении сложных и резистентных форм заболеваний, однако она требует планирования и контроля.

Для назначения комбинированной терапии ГИБП и ингибитором JAC необходимы тщательный отбор и последующий мониторинг пациентов с учетом рисков развития любых НЯ, как инфекционных, так и онкологических. Требуются дальнейшие исследования для лучшего понимания эффективности комбинированной биологической терапии у пациентов с рефрактерными ВЗК и/или резистентными ВКП с целью индукции и поддержания клинко-эндоскопической ремиссии заболевания. По мере того как на фармацевтическом рынке появляется все больше ГИБП с различными мишенями воздействия, их биосимиляров, синтетических ТИС, возможности комбинированной терапии станут безграничными. Повысится ли эффективность этих препаратов при использовании в сочетании с другими биологическими препаратами и насколько изменится профиль безопасности при использовании комбинированной терапии, будет определено в будущих исследованиях. Не менее существенным и важным при назначении ДБТ и/или иммуносупрессивной терапии будет вопрос об отмене одного из биологических препаратов или селективных ИС при достижении клинко-эндоскопической и/или гистологической ремиссии заболевания.

Мы продемонстрируем клинические наблюдения ДБТ УПАДА и УСТ у пациентов с тяжелой формой БК, которые получали предшествующую терапию ГИБП.

С целью объективной оценки эффективности проводимой терапии мы использовали клинический индекс Харви-Брэдшоу (табл. 1) [14], упрощенный эндоскопический индекс тяжести БК (SES CD); табл. 2 [15].

Мы учитывали следующие характеристики пациентов: пол, возраст, возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (МТ), статус курильщика, длительность заболевания, тяжесть состояния, наличие ВКП на момент начала двойной терапии, предшествующее лечение, в частности терапию ИС, ГКС, а также исходные лабораторные показатели перед началом двойной терапии. Всем пациентам проводили клинко-лабораторный контроль для оценки динамики состояния с возможностью продолжения данной терапии. С целью оценки безопасности проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии оценивали уровень онкомаркеров и серологических маркеров оппортунистической инфекции.

Лабораторные и инструментальные обследования проводили на современном специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова».

Таблица 1. Индекс Харви-Брэдшоу [14]

| Критерий оценки                                           | Выраженность симптома                                                                                                 | Оценка в баллах             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Общее самочувствие накануне                               | Очень хорошее                                                                                                         | 0                           |
|                                                           | Немного хуже обычного                                                                                                 | 1                           |
|                                                           | Плохое                                                                                                                | –                           |
|                                                           | Очень плохое                                                                                                          | 3                           |
|                                                           | Ужасное                                                                                                               | 4                           |
| Боль в животе накануне                                    | Нет                                                                                                                   | 0                           |
|                                                           | Слабая                                                                                                                | 1                           |
|                                                           | Умеренная                                                                                                             | 2                           |
|                                                           | Сильная                                                                                                               | 2                           |
| Частота жидкого/мягкого стула в день (например, накануне) | –                                                                                                                     | 1 балл за каждую дефекацию  |
| Пальпируемое образование в брюшной полости                | Нет                                                                                                                   | 0                           |
|                                                           | Сомнительно                                                                                                           | 1                           |
|                                                           | Четко определяется                                                                                                    | 2                           |
|                                                           | Четко определяется, болезненно при пальпации                                                                          | 3                           |
| Осложнения (указать все, что применимо)                   | Артралгия, увеит, узловатая эритема, афтозный стоматит, гангренозная пиодермия, анальная трещина, свищ, абсцесс и др. | 1 балл за каждое осложнение |

Примечание. Сумма баллов: ≤4 – ремиссия, 5–7 – легкое обострение, 8–16 – обострение средней тяжести, ≥16 – тяжелое обострение.

Таблица 2. Сокращенный индекс эндоскопической активности БК (SES CD) [15]

| Показатели                 | 0   | 1                                                   | 2                          | 3                               |
|----------------------------|-----|-----------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Наличие язв                | Нет | Афтоидные язвы (d 0,1–0,5 см)                       | Глубокие язвы (d 0,5–2 см) | Обширные крупные язвы (d >2 см) |
| Протяженность поражения, % | Нет | <10                                                 | 10–30                      | >30                             |
| Наличие сужений            | Нет | Одно, проходимо                                     | Несколько, проходимо       | Не проходимо для аппарата       |
| Число пораженных сегментов | Нет | Не менее одного пораженного сегмента (ввести число) |                            |                                 |

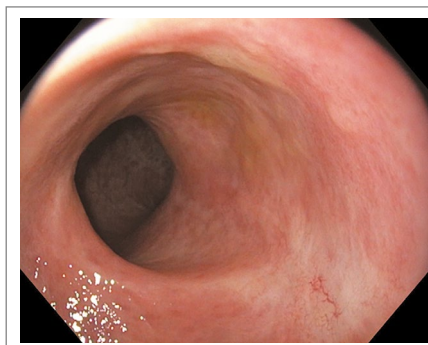
Примечание. Эндоскопическая ремиссия – SES-CD ≤3, эндоскопический ответ – снижение SES-CD на ≥50% от исходного, полное заживление слизистой оболочки – отсутствие изъязвлений.

## Клинические наблюдения

**Пациент 1.** Мужчина, 26 лет. Поступил с жалобами на жидкий стул до 6–8 раз с примесью слизи, подъем температуры до 37,2–37,4°C, снижение МТ на 5 кг за 3 мес, боли в крупных суставах летучего характера. Не курит. Дебют заболевания – в возрасте 20 лет. При обследовании в анализах крови: лейкоцитоз – до  $13,3\text{--}14,6 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 98 г/л, тромбоциты –  $444 \times 10^9/\text{л}$ , скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 38 мм/ч, уровень сывороточного железа – 4,9 мкм/л, общий белок – 60 г/л, альбумин – 33 г/л, С-реактивный белок (СРБ) – 26 мг/л, фекальный кальпротектин (ФКП) >1000 мкг/г, токсины А и В *Clostridioides difficile* в кале не обнаружены.

Установлен диагноз: БК в форме илеоколита, хроническое течение, тяжелой степени. Начата антицитокиновая терапия препаратом цертолизумаба пэгол. Развилась вторичная потеря ответа на этот препарат, лечение продолжено адалимумабом. Появилась вторичная потеря ответа на этот препарат, антицитокиновая терапия продолжена препаратом УСТ. Индекс Харви-Брэдшоу достигал 9 баллов, а индекс эндоскопической активности SES-CD – 7. В связи с ускользанием ответа на препарат УСТ к терапии добавлен УПАДА.

Через 26 нед от начала комбинированной терапии состояние улучшилось. Стул – 1–2 раза в сутки, преимущественно оформленный, без патологических примесей, исчезли боли в суставах. В анализах крови уровень лейкоцитов



**Рис. 1. Эндоскопическая картина терминального отдела подвздошной кишки пациента 1. SES-CD – 0 баллов.**

составил  $4,6 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 136 г/л, тромбоциты –  $228 \times 10^9$ /л, СОЭ – 11 мм/ч, уровень сывороточного железа – 4,9 мкм/л, общий белок – 68 г/л, альбумин – 34 г/л, СРБ – 4,5 мг/л, ФКП – 240 мкг/г, токсины А и В *Cl. difficile* в кале не обнаружены.

У пациента также исследован уровень онкомаркеров и серологических маркеров оппортунистической инфекции. Маркеры цитомегаловирусной инфекции и вируса Эпштейна-Барр (иммуноглобулины G и M) не повышены. Диаскин-тест – отрицательный. Концентрации онкомаркеров СА 19–9 и РЭА не повышены. Компьютерная томография органов грудной клетки – без патологии. Выполнена контрольная колоноскопия: индекс эндоскопической активности SES-CD составил 0 баллов (рис. 1). Вирусная ДНК цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна-Барр в исследуемом биопсийном материале слизистой оболочки кишки методом полимеразной цепной реакции не обнаружены. Индекс Харви-Брэдшоу составил 2 балла.

В настоящее время пациент продолжает получать двойную иммуносупрессивную терапию на протяжении полутора лет, сохраняя клинико-эндоскопическую и иммунобиологическую ремиссию заболевания. За весь период наблюдения у него не зарегистрировано каких-либо серьезных НЯ, связанных с двойной иммуносупрессивной терапией, кроме сезонных острых респираторных вирусных инфекций.

Таким образом, двойная терапия ГИБП и ингибитором JAC может быть возможным вариантом лечения больных БК с рефрактерными формами заболеваниями для достижения «глубокой» ремиссии и купирования ВКП.

**Пациенты 2, 3.** Оба пациента имели схожую клиническую ситуацию по фенотипическому варианту заболевания, протяженности поражения кишечника, степени тяжести атаки БК, среднему периоду приема УСТ. Основные характеристики пациентов, течения заболевания, предшествующей терапии, лабораторные показатели представлены в табл. 3–6.

У всех 3 пациентов имелся нестриктурирующий, непенетрирующий фенотипический вариант заболевания в форме илеоколита. Согласно индексу Харви-Брэдшоу тяжесть атаки расценивали как среднетяжелую. Средний период приема УСТ составил 12 мес.

Все пациенты получали более 2 предшествующих курсов ГКС, более 2 ГИБП, а также системные ИС. При этом НЯ на фоне их приема не отмечены.

Через 26 нед от начала комбинированной терапии у всех пациентов достигнута клинико-эндоскопическая и иммунобиологическая ремиссия БК без развития НЯ.

## Обсуждение

Мы представили клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность и безопасность комбинированной терапии ингибитором интерлейкина 12/23 и ТИС у пациентов с БК. Потребность в применении комбинированных биологических препаратов и/или ТИС постоянно возрастает. Комбинированная терапия эффективна и безопасна у определенных категорий пациентов с рефрактерным течением заболевания или у больных несколькими ВКП. Использование новых комбинаций терапии ВЗК имеет целью внедре-

**Таблица 3. Характеристики пациентов и течения заболевания до начала комбинированной терапии**

| Показатели                                                  | Пациент 1                                      | Пациент 2                                      | Пациент 3                                      |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Статус пациента и показатели на момент начала терапии УПАДА | «Ускользание» ответа на проводимую терапию УСТ | «Ускользание» ответа на проводимую терапию УСТ | «Ускользание» ответа на проводимую терапию УСТ |
| Пол                                                         | Мужской                                        | Мужской                                        | Женский                                        |
| Возраст (лет)                                               | 26                                             | 33                                             | 42                                             |
| Индекс МТ                                                   | 22,45                                          | 21,80                                          | 20,08                                          |
| Возраст дебюта заболевания (лет)                            | 20                                             | 25                                             | 31                                             |
| Длительность анамнеза (лет)                                 | 6                                              | 8                                              | 11                                             |
| Статус курильщика                                           | Нет                                            | Да                                             | Да                                             |
| Локализация процесса                                        | L3                                             | L3                                             | L3                                             |
| Фенотипический вариант заболевания                          | B1                                             | B1                                             | B1                                             |
| Наличие перианальных поражений                              | Нет                                            | Да                                             | Да                                             |
| Наличие ВКП                                                 | Да                                             | Да                                             | Да                                             |
| Индекс Харви-Брэдшоу (баллов)                               | 12                                             | 14                                             | 11                                             |
| SES-CD (баллов)                                             | 7                                              | 9                                              | 8                                              |
| Длительность терапии УСТ (мес)                              | 12                                             | 14                                             | 10                                             |

**Таблица 4. Характеристика предшествующей терапии**

| Показатели                                                                 | Пациент 1            | Пациент 2            | Пациент 3            |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Количество предшествующих курсов ГКС                                       | 3                    | 5                    | 4                    |
| Количество предшествующих ГИБП                                             | 3                    | 2                    | 2                    |
| Терапия системными ИС                                                      | Да                   | Да                   | Да                   |
| Время назначения от начала заболевания (лет)                               | 3                    | 2                    | 4                    |
| Длительность монотерапии ГИБП без оптимизации / ремиссия заболевания (мес) | 10                   | 11                   | 8                    |
| Продолжительность оптимизированной терапии (мес)                           | 6                    | 7                    | 4                    |
| НЯ на фоне приема одного или нескольких препаратов                         | Нет                  | Нет                  | Нет                  |
| Исход заболевания на момент включения в исследование                       | «Ускользание» ответа | «Ускользание» ответа | «Ускользание» ответа |

**Таблица 5. Исходный уровень лабораторных показателей перед началом комбинированной терапии**

| Показатели                 | Пациент 1 | Пациент 2 | Пациент 3 |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Гемоглобин, г/л            | 101       | 114       | 94        |
| Лейкоциты, $10^9$ /л       | 13        | 11        | 9         |
| Тромбоциты, $10^9$ /л      | 444       | 560       | 390       |
| СОЭ, мм/ч                  | 38        | 32        | 28        |
| СРБ, мг/л                  | 26        | 38        | 22        |
| Общий белок, г/л           | 66        | 60        | 65        |
| Альбумин, г/л              | 30        | 31        | 30        |
| Сывороточное железо, мкм/л | 4,9       | 6,8       | 4,4       |
| ФКП, мкг/г                 | >1000     | 1600      | 1880      |

ние новых, более эффективных терапевтических стратегий у пациентов с резистентными формами ЯК и БК.

Существующие исследования комбинированного применения биологических препаратов не отличаются совершенством, характерным для рандомизированных клинических исследований отдельных препаратов. Хотя лечение может быть связано с повышенным риском побочных эффектов и злокачественных новообразований, в настоящее время большинство исследований показывают, что никаких се-

**Таблица 6. Клинические, лабораторные и инструментальные показатели через 26 нед от начала комбинированной терапии**

| Показатели                                      | Пациент 1 | Пациент 2 | Пациент 3 |
|-------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Гемоглобин, г/л                                 | 136       | 128       | 118       |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л                   | 4,6       | 7,5       | 6,2       |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л                  | 228       | 320       | 360       |
| СОЭ, мм/ч                                       | 11        | 14        | 8         |
| СРБ, мг/л                                       | 4,5       | 3,8       | 2,4       |
| Общий белок, г/л                                | 68        | 65        | 69        |
| Альбумин, г/л                                   | 34        | 36        | 34,5      |
| Сывороточное железо, мкм/л                      | 13,9      | 16,8      | 11,4      |
| ФКП, мкг/г                                      | 240       | 248       | 156       |
| Индекс Харви-Брэдшоу (баллов)                   | 2         | 3         | 2         |
| SES-CD (баллов)                                 | 0         | 1         | 0         |
| Продолжительность комбинированной терапии (мес) | 18        | 16        | 12        |
| НЯ на фоне комбинированной терапии              | Нет       | Нет       | Нет       |

рвезных НЯ в результате применения комбинированной биологической терапии не происходит. Однако еще предстоит ответить на ряд вопросов. Какие показатели могут быть предикторами необходимости проведения комбинированной терапии? В каких случаях именно комбинация, а не последовательная смена или оптимизация терапии иммуносупрессивных препаратов обеспечивает достижение и поддержание ремиссии заболевания? На основании каких показателей при проведении комбинированной терапии можно рассмотреть возможность отмены и в какие сроки одного из иммуносупрессивных препаратов? Каковы последовательность назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии, продолжительность терапии, возможность отмены одного из ГИБП? Возможно ли редуцирование дозы ГИБП или проведение деэскалации или отмены одного из препаратов ДБТ? Какие показатели и в каких референсных значениях могут стать предикторами деэскалации или отмены одного из ГИБП?

Чтобы ответить на приведенные вопросы, предстоит в ближайшем будущем провести исследования с участием достаточного числа пациентов с резистентными формами заболеваний и/или ВКП, при которых используют все возможные комбинации биологических препаратов.

## Заключение

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего выяснения эффективности ДБТ. Предварительные результаты ранее выполненных исследований показывают, что эта форма терапии может быть эффективной у пациентов с рефрактерным течением ЯК или БК. Большинство результатов исследований показывают, что у пациентов не было серьезных побочных эффектов, связанных с комбинированной биологической терапией. По мере появления новых биологических препаратов с различными мишенями возможности двойной терапии станут расширяться. Повысится ли эффективность препаратов при совместном применении с другими биологическими препаратами и изменится ли профиль безопасности при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, станет известно в ходе будущих исследований.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

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

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

## Литература/References

- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-53. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Haider M, Lashner B. Dual Targeted Therapy for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):661-6. DOI:10.1097/MCG.0000000000001583
- Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e361-39. DOI:10.1016/j.cgh.2021.03.034
- Balderrama D. Role of the combination of biologics and/or small molecules in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6743-71. DOI:10.3748/wjg.v28.i47.6743
- Mas EB, Calvo XC. Selecting the Best Combined Biological Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Clin Med*. 2022;11(4):1076. DOI:10.3390/jcm11041076
- Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual Targeted Therapy: a possible option for the management of refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(14):149. DOI:10.1093/ecco-icc/jjaa149
- Glassner K, Oglat A, Duran A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *J Dig Dis*. 2020;21(5):264-71. DOI:10.1111/1751-2980.12867
- Kwapisz L, Raffals LE, Bruining DH, et al. Combination Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Experience From a Tertiary Care Center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):616-1. DOI:10.1016/j.cgh.2020.02.017
- Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):2-11. DOI:10.1002/ibd.20014
- Yang E, Panaccione N, Whitmire N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1031-8. DOI:10.1111/apt.15719
- Honap S, Netter P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. An update on the safety of long-term vedolizumab use in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(9):767-76. DOI:10.1080/14740338.2023.2247976
- Avedillo-Salas A, Corral-Cataviela S, Fanlo-Villacampa A, Vicente-Romero J. The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(11):1581. DOI:10.3390/ph16111581
- Miyatani Y, Choi D, Choi NK, Rubin DT. Dual-Targeted Therapy with Upadacitinib and Ustekinumab in Medically Complex Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2024;69(2):355-5. DOI:10.1007/s10620-023-08182-y
- Harvey Bradshaw Index for Crohn's disease calculator. Available at: <https://www.thecalculator.co/health/Harvey-Bradshaw-Index-For-Crohn%E2%80%99s-Disease-Calculator-1036.html>. Accessed: 25.04.2025.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12. DOI:10.1016/S0016-5107(04)01878-4



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 30.04.2025  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication:  
23.06.2025

# Воспалительные заболевания кишечника и ранний атеросклероз: данные оригинального когортного исследования

Г.О. Исаев<sup>✉</sup>, О.Ю. Трушина, М.А. Исайкина, А.А. Беставашвили, Э.С. Задыкян, М.В. Юраж, А.Н. Дзюндзя, Ф.Ю. Копылов, М.Г. Мнацаканян, В.В. Фомин

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

## Аннотация

**Обоснование.** Атеросклероз является одной из основных причин развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, его развитие тесно связано с хроническим воспалением сосудистой стенки.

**Цель.** Оценить влияние воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), на риск развития раннего атеросклероза.

**Материалы и методы.** Проведено когортное одноцентровое исследование (2022–2024 гг.) на базе гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследование включены 115 пациентов: 44 с ЯК, 37 с БК и 34 здоровых добровольца (контрольная группа). Критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ЯК или БК на основе клинических, эндоскопических и гистологических данных. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, высокий сердечно-сосудистый риск, ранее выявленные сердечно-сосудистые патологии, другие системные воспалительные заболевания. Сосудистые изменения оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (толщины комплекса интима-медиа – ТКИМ, наличия атеросклеротических бляшек), сфигмометрии (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI, Ankle Brachial Index – ABI), биохимических маркеров воспаления (С-реактивного белка – СРБ, фибриногена) и липидного профиля. Основными контрольными точками стали показатели ТКИМ и уровни маркеров воспаления.

**Результаты.** У пациентов с ЯК и БК выявлены значимое увеличение ТКИМ сонных артерий по сравнению с контролем (0,07–0,08 см против 0,06 см;  $p < 0,05$ ) и повышение уровней СРБ (максимальные значения при БК;  $p < 0,01$ ), фибриногена ( $p < 0,05$ ). Липидный профиль у всех групп существенно не различался, что подчеркивает доминирующую роль воспаления в развитии раннего атеросклероза при ВЗК.

**Заключение.** У пациентов с ВЗК наблюдаются повышение уровней СРБ и фибриногена, увеличение ТКИМ сонных артерий и тенденция к более частому возникновению атеросклеротических бляшек. Липидный профиль у таких больных может оставаться в пределах нормы, следовательно, воспаление играет решающую роль в инициации атеросклероза при ВЗК.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, атеросклероз, хроническое воспаление, воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, прогноз, шкалы риска

**Для цитирования:** Исаев Г.О., Трушина О.Ю., Исайкина М.А., Беставашвили А.А., Задыкян Э.С., Юраж М.В., Дзюндзя А.Н., Копылов Ф.Ю., Мнацаканян М.Г., Фомин В.В. Воспалительные заболевания кишечника и ранний атеросклероз: данные оригинального когортного исследования. Consilium Medicum. 2025;27(5):279–285. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203263

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Атеросклероз считается одним из ключевых факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире [1]. В основе его патогенеза лежит накопление атеросклеротических бляшек в стенках сосудов, что приводит к сужению просвета артерий и повышает риск инфаркта миокарда и инсульта [2]. В настоящее время важнейшей составляющей атерогенеза признается хроническое воспаление, которое запускает и поддерживает процесс повреждения сосудов [2, 3]. Помимо традиционных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, в последние годы активно

изучают вклад воспалительных заболеваний (ВЗ), в том числе аутоиммунных, в прогрессирование атеросклеротических изменений и раннее развитие атеросклеротического поражения стенок сосудов, а также влияние на сердечно-сосудистый риск [4–6].

Важную группу таких заболеваний составляют ВЗ кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ЯК характеризуется иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, в то время как БК представляет собой хроническое трансмуральное воспаление, способное поражать любой отдел пищеварительного тракта [7]. В ряде исследований показано, что у

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Исаев Георгий Олегович** – врач-кардиолог, аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: isago1804@gmail.com

**Трушина Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Исайкина Мария Алексеевна** – канд. мед. наук, гастроэнтеролог, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Беставашвили Афина Автандиловна** – врач функциональной диагностики Клиники управления здоровьем Университетской клинической больницы №1, науч. сотр. Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup>**Georgy O. Isaev** – cardiologist, Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: isago1804@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4871-8797

**Olga Iu. Trushina** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Maria A. Isaikina** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6440-8636

**Afina A. Bestavashvili** – functional diagnostics doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7551-1268

# Influence of inflammatory bowel diseases on the risk of early atherosclerosis

Georgy O. Isaev✉, Olga Iu. Trushina, Maria A. Isaikina, Afina A. Bestavashvili, Erika S. Zadykyan, Marta V. Yurazh, Andrey N. Dzyundzya, Philipp Yu. Kopylov, Marina H. Mnatsakanyan, Victor V. Fomin

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

## Abstract

**Background.** Atherosclerosis is a major cause of cardiovascular morbidity and mortality, closely associated with chronic vascular inflammation.

**Aim.** To evaluate the impact of inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), on the risk of early atherosclerosis.

**Materials and methods.** A single-center cohort study was conducted between 2022 and 2024 at the Gastroenterology Department of Clinical Hospital №1 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). The study included 115 participants: 44 patients with UC, 37 with CD and 34 healthy controls. Inclusion criteria were age  $\geq 18$  years and confirmed UC or CD diagnosis based on clinical, endoscopic and histological findings. Exclusion criteria were severe concomitant diseases, high cardiovascular risk, previously diagnosed cardiovascular diseases and other systemic inflammatory conditions. Vascular changes were evaluated through ultrasound Doppler imaging of brachiocephalic arteries (intima-media thickness, presence of plaques), sphygmometry (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI, Ankle Brachial Index – ABI) and biochemical inflammatory markers (C-reactive protein – CRP, fibrinogen), as well as lipid profiles. Primary endpoints included carotid intima-media thickness and inflammatory marker levels. **Results.** Patients with UC and CD showed significantly increased carotid intima-media thickness compared to controls (0.07–0.08 cm vs. 0.06 cm;  $p < 0.05$ ), along with elevated levels of CRP (highest in CD;  $p < 0.01$ ) and fibrinogen ( $p < 0.05$ ). Lipid profiles did not differ significantly between groups, emphasizing inflammation as the primary factor contributing to early atherosclerosis in IBD.

**Conclusion.** Patients with IBD have increased levels of CRP and fibrinogen, thickening of the intima-media complex of the carotid arteries, and a trend to more frequent occurrence of atherosclerotic plaques. The lipid profile in such patients may remain within the normal range, which confirms that inflammation plays a crucial role in the initiation of atherosclerosis in IBD.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, atherosclerosis, chronic inflammation, inflammatory bowel diseases, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, prognosis, risk scales

**For citation:** Isaev GO, Trushina Olu, Isaikina MA, Bestavashvili AA, Zadykyan ES, Yurazh MV, Dzyundzya AN, Kopylov PhYu, Mnatsakanyan MH, Fomin VV. Influence of inflammatory bowel diseases on the risk of early atherosclerosis. Consilium Medicum. 2025;27(5):279–285. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203263

больных ВЗК могут чаще обнаруживаться субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов и повышенные уровни воспалительных маркеров, ассоциированные с риском атеротромботических осложнений [5, 8–10]. Несмотря на очевидность связи хронического воспаления с ускорением атеросклероза, в отечественной литературе до сих пор представлено недостаточное количество исследований по данной тематике, особенно в контексте БК и ее влияния на состояние сосудистой стенки [11–14]. До сих пор остается открытым вопрос о том, какого уровня могут достигать изменения в сосудах у пациентов с ВЗК на субклинических стадиях атерогенеза и в какой момент следует начинать проводить у них кардиологическое обследование.

**Цель исследования** – оценить выраженность субклинических атеросклеротических изменений у пациентов с ЯК и БК по сравнению со здоровой контрольной группой. Основными методами исследования выбраны ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, сфигмометрия, а также биохимические анализы крови для оценки показателей воспаления и липидного профиля.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Исследование проводили на базе гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Задьян Эрика Суменовна** – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Юраж Марта Валерьевна** – врач-гастроэнтеролог Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Дзюндзя Андрей Николаевич** – врач – сердечно-сосудистый хирург Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Копылов Филипп Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Мнацаканян Марина Генриковна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Erika S. Zadykyan** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-6373-1895

**Marta V. Yurazh** – gastroenterologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4459-7481

**Andrey N. Dzyundzya** – cardiovascular surgeon, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1133-8106

**Philipp Yu. Kopylov** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-5124-6383

**Marina H. Mnatsakanyan** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9337-7453

**Victor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов

| Показатели                     | Пациенты с БК    | Пациенты с ЯК  | Пациенты контрольной группы | Значимость различий, <i>p</i> |
|--------------------------------|------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Число пациентов, <i>n</i>      | 37               | 44             | 34                          |                               |
| Пол, м/ж                       | 20/17            | 23/21          | 12/22                       | 0,228                         |
| Курение (да/нет)               | 14/23            | 15/29          | 5/29                        | 0,062                         |
| Употребление алкоголя (да/нет) | 14/23            | 17/27          | 7/27                        | 0,194                         |
| Возраст, лет                   | 35,5 [28–41,25]  | 36 [31–44]     | 35,5 [25,25–42,75]          | 0,886                         |
| Рост, см                       | 171 [163,75–180] | 172 [165–178]  | 168 [163–177,5]             | 0,761                         |
| Вес, кг                        | 69,53 (±14,35)   | 67,92 (±16,77) | 69,06 (±16,85)              | 0,886                         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>         | 23,55 (±4,03)    | 22,88 (±4,54)  | 23,71 (±4,39)               | 0,774                         |

Примечание. Для показателей «Пол», «Курение», «Употребление алкоголя» *p* указано в виде F-теста.

(Сеченовский Университет). Исследование являлось одно-моментным одноцентровым с участием пациентов, обратившихся за специализированной помощью в 2022–2024 гг. Все участники дали информированное согласие, а работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №22-22 от 03.11.2022. Идентификационный номер исследования на clinicaltrials.gov: NCT05781737.

Диагнозы ЯК, БК устанавливали в соответствии с определением, представленным в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, которые подтверждали результатами гистологических исследований биоптатов, полученных в ходе колоноскопии [8].

Пациентов с ВЗК включали в исследование вне зависимости от степени тяжести заболевания, его длительности, активности и проводимой терапии.

Критерии включения:

- в основной группе: пациенты с установленным диагнозом ЯК или БК, подтвержденным клиническими, эндоскопическими и морфологическими данными. Включали больных в возрасте 18 лет и старше, вне зависимости от тяжести и активности заболевания;
- в контрольной группе: лица без признаков ВЗК, не имеющие других известных хронических болезней, связанных с системным воспалением (псориаза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других), а также без ранее выявленных сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии исключения для обеих групп:

- тяжелые сопутствующие заболевания;
- заведомо высокий сердечно-сосудистый риск или установленная патология (перенесенный инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность) по Фрамингемской шкале и шкале Score 2;
- другие системные заболевания, сопровождающиеся активным хроническим воспалением.

В исследование включены 44 пациента с ЯК, 37 с БК и 34 из контрольной группы. Средний возраст в основной группе составил 36 [31–44] лет, в контрольной – 35,5 [25,25–42,75] года;  $p>0,05$ . Продолжительность заболевания ВЗК варьировала от нескольких месяцев до более 20 лет. Медиана длительности болезни составила ~90 мес (7,5 года) для БК и ~66 мес (5,5 года) для ЯК.

Сравнительная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты оказались сопоставимы по всем критериям.

У всех участников проводили забор венозной крови для определения общеклинических показателей (гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов), биохимических маркеров (глюкозы, креатинина, мочевины, железа, ферментов печени – аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), показателей системного воспаления: С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, а также липидного профиля: общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ).

Всем пациентам проводили УЗДГ брахиоцефальных артерий. Использовали ультразвуковой сканер экспертного класса (Samsung Medison Accuvix A30). Исследовали общие сонные артерии (ОСА) и подключичные артерии (ПКА). Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) в общей СА (на участке ~1 см проксимальнее бифуркации), максимальную скорость кровотока, наличие/отсутствие атеросклеротических бляшек и их характеристики (эхогенность, степень стеноза).

ТКИМ <0,9 мм рассценивали как условную норму. Показатели  $\geq 1,0$  мм рассматривали как признаки субклинических атеросклеротических изменений [15–17].

Для оценки сосудистых изменений, показателей артериальной жесткости у пациентов проводили сфигмометрию на аппарате серии VaSera (Fukuda Denshi, Япония). Метод основан на регистрации пульсовой волны и расчете нескольких индексов, отражающих эластичность артериальной стенки. В частности, определяли:

1) Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) – показатель, относительно независимый от текущего уровня артериального давления, который позволяет объективнее судить о жесткости артерий от сердца до уровня лодыжки. Значения CAVI  $\geq 9$  рассматривали как признак выраженного увеличения ригидности сосудов и более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений;

2) Ankle Brachial Index (ABI) – лодыжечно-плечевой индекс – отношение систолического давления на лодыжке к систолическому давлению на плече. Показатели ниже 0,9 указывают на возможное наличие периферического атеросклероза, а значения выше 1,3 – на избыточную жесткость или кальцификацию артериальной стенки [18, 19].

При проведении анализа данных применяли методы описательной статистики и проверки гипотез. Для характеристики групп вычисляли минимальные и максимальные значения, медианы, средние значения  $\pm$  стандартное отклонение (SD), первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Метод винсоризации использовали для снижения влияния экстремальных значений.

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если данные имели нормальное распределение, то использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а при неоднородности дисперсий – модифицированную ANOVA по Уэлчу. Для данных, не соответствующих нормальному распределению, применяли критерий Краскела–Уоллиса. Сравнения между двумя независимыми выборками проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Коррекцию уровня значимости при множественных сравнениях выполняли по методу Бенджамини–Хохберга (BH).

Корреляционный анализ проводили с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона ( $r_P$ ) [для нормально распределенных переменных] или Спирмена ( $R_s$ ) [для ненормальных распределений].

При проведении регрессионного анализа строили линейные регрессионные модели для оценки влияния ЯК и

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей между группами

| Показатели                                     | Пациенты с БК          | Пациенты с ЯК           | Пациенты контрольной группы | Значимость различий, <i>p</i> |
|------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Число пациентов, <i>n</i>                      | 37                     | 44                      | 34                          |                               |
| Количество эритроцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 4,66 [3,89–5,14]       | 4,45 [4,17–4,92]        | 4,78 [4,27–5,2]             | 0,411                         |
| Гемоглобин, г/л                                | 133,68 ( $\pm 19,54$ ) | 126,45 ( $\pm 20,94$ )  | 137,88 ( $\pm 15,18$ )      | 0,130                         |
| Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$  | 6,64 ( $\pm 2,11$ )    | 6,39 ( $\pm 1,87$ )     | 5,67 ( $\pm 1,4$ )          | 0,220                         |
| Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 305,41 ( $\pm 80,06$ ) | 315,19 ( $\pm 101,23$ ) | 264,21 ( $\pm 62,52$ )      | 0,105                         |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч            | 8,5 [5,75–23]          | 10 [7–21]               | 7 [4,25–9]                  | 0,073                         |
| Общий белок, г/л                               | 72 [67,5–75,25]        | 71 [67–74]              | 71 [68–74,75]               | 0,886                         |
| Глюкоза, ммоль/л                               | 4,93 ( $\pm 0,43$ )    | 5,07 ( $\pm 0,5$ )      | 4,88 ( $\pm 0,48$ )         | 0,421                         |
| Железо, мкмоль/л                               | 15,99 ( $\pm 9,1$ )    | 13,99 ( $\pm 7,33$ )    | 21,57 ( $\pm 8,34$ )        | 0,011                         |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                      | 308,16 ( $\pm 90,96$ ) | 287,22 ( $\pm 74,82$ )  | 312,14 ( $\pm 84,28$ )      | 0,692                         |
| Креатинин, мкмоль/л                            | 86,58 ( $\pm 17,39$ )  | 78,19 ( $\pm 13,18$ )   | 80,35 ( $\pm 13,38$ )       | 0,131                         |
| Мочевина, ммоль/л                              | 4,5 ( $\pm 1,49$ )     | 4,19 ( $\pm 1,18$ )     | 4,57 ( $\pm 1,3$ )          | 0,725                         |
| СРБ, мг/л                                      | 1,85 [0,9–6,15]        | 3,7 [1,1–9,6]           | 0,8 [0,43–1,67]             | 0,005                         |
| Фибриноген, г/л                                | 2,71 [2,36–3,82]       | 3,16 [2,73–4,36]        | 2,44 [2,21–3]               | 0,011                         |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед/л                  | 20,47 ( $\pm 7,59$ )   | 22,18 ( $\pm 8,06$ )    | 21,66 ( $\pm 6,15$ )        | 0,692                         |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л                   | 19,6 ( $\pm 9,69$ )    | 21,92 ( $\pm 11,6$ )    | 21,29 ( $\pm 9,77$ )        | 0,747                         |
| Общий холестерин, ммоль/л                      | 4,73 [3,89–5,54]       | 4,35 [3,59–5,51]        | 5,16 [4,52–5,5]             | 0,506                         |
| ТГ, ммоль/л                                    | 1,18 ( $\pm 0,53$ )    | 1,19 ( $\pm 0,55$ )     | 1,07 ( $\pm 0,48$ )         | 0,747                         |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л                       | 1,34 ( $\pm 0,4$ )     | 1,23 ( $\pm 0,34$ )     | 1,43 ( $\pm 0,42$ )         | 0,22                          |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л                       | 2,96 [2,35–3,4]        | 2,85 [2,06–3,45]        | 3,16 [2,69–3,47]            | 0,692                         |
| Индекс атерогенности                           | 2,92 ( $\pm 1$ )       | 2,91 ( $\pm 0,96$ )     | 2,88 ( $\pm 0,93$ )         | 0,984                         |

БК на показатели сосудистых изменений (ТКИМ, скорости кровотока, САVI) с учетом других факторов риска (липидов, воспалительных маркеров, возраста, индекса массы тела – ИМТ).

В выборках с нормальным распределением результаты представлены в виде средних значений (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), а если распределение ненормальное – в виде медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей [*Q1–Q3*].

Все статистические расчеты выполняли в среде R версии 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

## Результаты

**Лабораторные показатели.** При сравнении биохимических показателей различия между группами наиболее выражены по СРБ и фибриногену. Полное сравнение лабораторных показателей представлено в табл. 2. У пациентов с ВЗК отмечен значительно повышенный уровень СРБ по сравнению с контролем. В группе ЯК медиана СРБ составила 3,7 мг/л [1,1–9,6] против 0,8 мг/л [0,43–1,67] у здоровых ( $p < 0,01$ ). У больных БК значения СРБ были еще выше (медиана ~5–6 мг/л), что согласуется с тем, что при БК системное воспаление обычно выражено сильнее. Фибриноген также был повышен при ВЗК: медиана ~3,1 г/л в группах ЯК и БК против ~2,4 г/л у контроля ( $p < 0,05$ ). Приведенные различия статистически значимы (U-критерий Манна-Уитни с поправкой ВН показал  $p < 0,001$  для БК vs контроль,  $p = 0,03$  для ЯК vs контроль). Между ЯК и БК по уровню фибриногена различия не достигли значимости ( $p \approx 0,09$ ), хотя медианы у БК были несколько выше. Полученные результаты подтверждают, что хроническое воспаление при ВЗК приводит к устойчиво повышенным уровням СРБ и фибриногена, что может вносить вклад в атерогенез.

Общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и ТГ не продемонстрировали значимых различий между группами (ANOVA;  $p > 0,05$  по каждому из показателей). Средний уровень общего холестерина у пациентов с ЯК и БК находился в пределах 4,3–4,5 ммоль/л, тогда как в контроле – около 5,0 ммоль/л, однако высокая вариабельность не позволила достигнуть статистической значимости. Аналогично уровни ЛПНП и ЛПВП у пациентов с ВЗК были сравнимы с контролем (несмотря на тенденцию к чуть более низкому ЛПНП при БК, ~2,7 ммоль/л). Частота выявления дислипидемии (например, доля лиц с повышенным холестерином или пони-

женным ЛПВП) оказалась приблизительно одинаковой в обеих группах. Индекс атерогенности (рассчитанный как [общий холестерин – ЛПВП]/ЛПВП) также значимо не различался ( $p = 0,08$ ). Интересно, что в литературе отмечается парадоксально низкий уровень общего холестерина и ЛПНП у пациентов с хроническими ВЗ (включая ВЗК), что связывают с влиянием воспаления на липидный обмен [20]. Наши данные соответствуют этим наблюдениям: даже при схожем липидном профиле у пациентов с ЯК и БК развивается атеросклероз, вероятно, за счет преобладания мелких плотных частиц ЛПНП и дисфункции ЛПВП на фоне воспаления, а также прямого проатерогенного воздействия цитокинов и СРБ.

**УЗДГ.** При сравнении показателей УЗДГ выявлено, что ТКИМ СА (ТКИМ ОСА) оказалась увеличена у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой. Полная сравнительная характеристика показателей УЗДГ представлена в табл. 3. Медианная ТКИМ в правой ОСА составила ~0,07–0,08 см у больных ЯК и БК против ~0,06 см у здоровых ( $p < 0,05$ ). Аналогичные различия отмечены и по левой ОСА (медиана ~0,07 см vs 0,06 см;  $p < 0,05$ ). Различий между группами ЯК и БК при этом не выявлено (и при БК, и при ЯК наблюдается схожее утолщение артериальной стенки). Визуально это показано на рис. 1: «ящики с усами» для ТКИМ показывают смещение распределения у пациентов с ВЗК в сторону больших значений по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о наличии субклинического атеросклероза при ВЗК, в частности увеличение ТКИМ расценивается как один из ранних маркеров атеросклеротических изменений.

Хотя большинство пациентов были относительно молодыми (средний возраст ~35–40 лет) и без симптомов, у 15–18% больных ВЗК при УЗДГ выявлены атеросклеротические бляшки в магистральных артериях (в СА или ПКА), тогда как в контроле подобные изменения не обнаружены. Разница в частоте выявления бляшек не достигла статистической значимости при проведении анализа с использованием  $\chi^2$ -теста ( $p > 0,1$ ), что обусловлено, вероятно, ограниченным размером выборки и невысокой общей частотой событий. Тем не менее сам факт присутствия бляшек у части относительно молодых пациентов с ЯК/БК подтверждает тенденцию к ускоренному атеросклерозу.

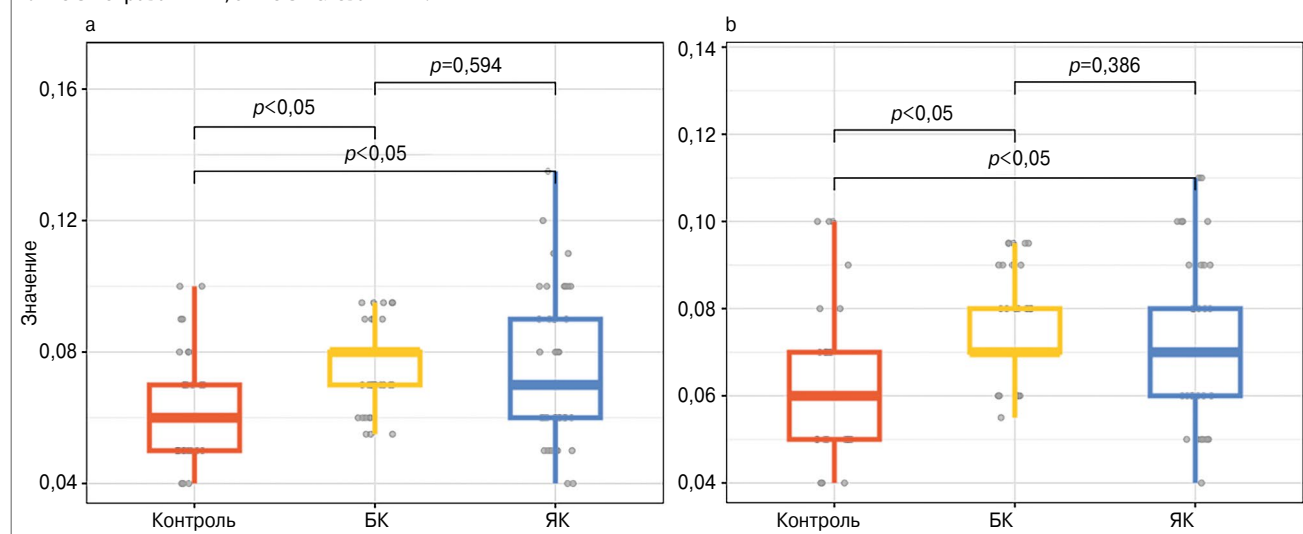
Таблица 3. Сравнение результатов УЗДГ брахиоцефальных артерий и сфигмометрии между группами пациентов

| Показатели                                    | Пациенты с БК    | Пациенты с ЯК    | Пациенты контрольной группы | p (дисперсионный анализ) |
|-----------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Всего                                         | 37               | 44               | 34                          |                          |
| ТКИМ ПКА справа, см                           | 0,07 [0,06–0,08] | 0,07 [0,06–0,08] | 0,06 [0,05–0,07]            | 0,176                    |
| ТКИМ ПКА слева, см                            | 0,06 [0,05–0,07] | 0,07 [0,06–0,08] | 0,06 [0,05–0,07]            | 0,081                    |
| ТКИМ ОСА справа, см                           | 0,07 [0,06–0,09] | 0,08 [0,07–0,08] | 0,06 [0,05–0,07]            | 0,022                    |
| ТКИМ ОСА слева, см                            | 0,07 [0,06–0,08] | 0,07 [0,07–0,08] | 0,06 [0,05–0,07]            | 0,013                    |
| Наличие атеросклеротического стеноза просвета | 3 (8,11%)        | 3 (6,82%)        | 0 (0%)                      | 0,312 (F-тест)           |
| R-CAVI                                        | 6,8 (±0,98)      | 6,6 (±0,79)      | 6,82 (±0,76)                | 0,692                    |
| L-CAVI                                        | 6,77 (±0,94)     | 6,59 (±0,77)     | 6,88 (±0,83)                | 0,676                    |
| R-ABI                                         | 1,07 [1,03–1,17] | 1,1 [1,02–1,18]  | 1,08 [1,04–1,16]            | 0,886                    |
| L-ABI                                         | 1,1 (±0,09)      | 1,07 (±0,09)     | 1,09 (±0,09)                | 0,659                    |

Примечание. R-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, R-ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления справа, L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления слева.

Рис. 1. Диаграммы размаха с указанием p-значений для результатов парных сравнений:

a – ОСА справа ТКИМ; b – ОСА слева ТКИМ.



Средние скорости кровотока в СА и ПКА между группами существенно не различались (ANOVA;  $p > 0,1$ ). Например, скорость кровотока в правой ОСА составляла  $\sim 0,20 \pm 0,04$  м/с у пациентов и  $\sim 0,19 \pm 0,03$  м/с у контроля ( $p > 0,05$ ). Отсутствие различий по скорости может свидетельствовать о том, что на стадии субклинического атеросклероза структурные изменения (утолщение стенки) еще не приводят к значимому стенозу, влияющему на гемодинамику.

**Результаты сфигмометрии.** Данные сфигмометрии не показали значимых различий между группами. Средние значения CAVI находились около 7,5–7,7 как у ВЗК, так и у контроля, что соответствует нормальной эластичности артерий для данной возрастной группы. Значения ABI ( $\sim 1,1$ ) у всех участников указывали на отсутствие периферических облитерирующих поражений. Таким образом, системная артериальная жесткость и периферическая проходимость артерий не были нарушены у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми. Данные результаты согласуются с ожиданиями: значимое повышение CAVI или снижение ABI обычно появляется на более продвинутых стадиях атеросклероза, тогда как наши пациенты в массе своей имели субклинические изменения. У большинства участников CAVI находился в пределах условной нормы – 6,0–8,9, а ABI составил 0,9–1,2. Сравнительная характеристика пациентов приведена в табл. 3.

При исследовании корреляций переменных в группе пациентов с БК длительность заболевания умеренно коррелировала с МТ ( $R_s = +0,423$ ) и ИМТ ( $R_s = +0,412$ ), отражая тенденцию к увеличению МТ у пациентов с длительным анамнезом, возможно, благодаря эффективному лечению

и ремиссии. При ЯК такой связи не выявлено ( $R_s \sim 0,10$ ;  $p > 0,3$ ).

Интересно, что длительность БК не была связана с уровнем воспаления по СРБ ( $R_s 0,08$ ;  $p > 0,6$ ) и липидным профилем ( $R_s 0$ ;  $p > 0,5$ ), что подтверждает связь этих показателей скорее с текущим состоянием и диетой, чем с продолжительностью болезни.

В объединенной группе (БК+ЯК) уровень СРБ положительно коррелировал с ТКИМ ( $R_s \sim +0,30$ ;  $p = 0,05$  без поправки), отражая влияние хронического воспаления на ранние сосудистые изменения, что соответствует литературным данным. Взаимосвязи между уровнями фибриногена и ТКИМ не выявлено ( $R_s \sim +0,15$ ;  $p > 0,2$ ), хотя известно, что его повышение связано с риском сердечно-сосудистых событий.

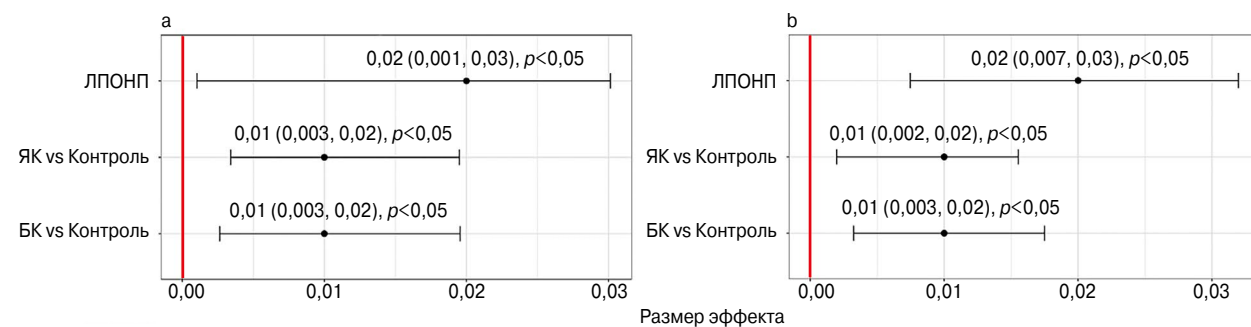
Анализ липидов не показал значимой корреляции общего холестерина и ЛПНП с ТКИМ ( $R_s \sim +0,10$ ;  $p > 0,3$ ). ЛПВП отрицательно коррелировал с индексом атерогенности ( $R_s \sim -0,8$ ;  $p < 0,001$ ), однако сам индекс с ТКИМ не ассоциировался ( $R_s \sim +0,12$ ;  $p > 0,2$ ). Возможно, при воспалении происходят качественные изменения липидов, не выявляемые стандартным анализом, но способствующие атеросклерозу.

Не выявлено значимой связи ИМТ с СРБ ( $R_s \sim +0,15$ ;  $p > 0,1$ ). Возраст у контрольной группы значимо коррелировал с ТКИМ ( $r_P \sim +0,45$ ;  $p < 0,01$ ), но у пациентов с ВЗК эта связь сглаживалась, вероятно, за счет раннего сосудистого поражения, связанного с заболеванием.

Таким образом, главным фактором ранних сосудистых изменений при ВЗК является хроническое воспаление (СРБ), а не классические факторы риска. Длительность болезни ассоциирована с антропометрическими показателями

**Рис. 2. Лесовидные графики с оценкой эффектов:**

a – ОСА справа ТКИМ; b – ОСА слева ТКИМ.



ми, но не напрямую с сосудистыми изменениями. Данные корреляционного анализа легли в основу дальнейшего регрессионного моделирования.

**Линейные регрессии.** Для оценки независимого влияния диагноза ВЗК на сосудистые изменения построены множественные линейные регрессии с учетом традиционных факторов риска (возраста, пола, липидов, гипертензии) и воспаления (СРБ, лейкоцитов). Оптимальные модели, построенные пошагово по критерию Акаике (AIC), выявили значимую связь принадлежности к группе (ЯК, БК) с увеличением ТКИМ сосудов. Например, у пациентов с ЯК и БК отмечено увеличение ТКИМ ПКА примерно на 0,01–0,015 см по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ), что эквивалентно увеличению сосудистого возраста примерно на 10 лет. Включение липидного фактора (липопротеинов очень низкой плотности – ЛПОНП) дополнительно улучшало модель (ЛПОНП  $\approx +0,002$  см на каждые 0,1 ммоль/л;  $p < 0,05$ ). При этом такие переменные, как ЯК и БК, сохраняли значимость, подчеркивая независимую роль хронического воспаления, связанного с ВЗК (рис. 2).

Связь с другими маркерами сосудистых изменений (со скоростью кровотока, САВИ) была менее выраженной и не достигала статистической значимости. Возраст в контрольной группе значимо коррелировал с ТКИМ ( $r_P \approx +0,45$ ;  $p < 0,01$ ), но в группах ВЗК эта связь ослаблялась, что объясняется, вероятно, более ранним началом атеросклероза, обусловленным воспалением.

Интересно, что эффект БК был несколько выше, чем ЯК, хотя разница являлась статистически незначимой. Коэффициент детерминации лучших моделей для ТКИМ составлял  $R^2 \sim 0,25–0,30$ , что является достаточно высоким показателем, учитывая мультифакторную природу атеросклероза. Остальная часть вариабельности обусловлена неучтенными факторами (генетической предрасположенностью, курением, уровнем физической активности и другими, которые в рамках данной работы не анализировались). Тем не менее значимость факторов ВЗК в модели подтверждает их весомый вклад.

## Обсуждение

Проведенный анализ ясно показал, что у пациентов с ВЗК (БК и ЯК) уже на доклинической стадии развиваются атеросклеротические изменения в сосудах, главным образом проявляющиеся в увеличении ТКИМ СА (в меньшей степени – ПКА). При этом классические факторы риска (дислипидемия, повышенный ИМТ) у данной категории пациентов выявляются не чаще, чем у здоровых, а иногда и реже (например, общий холестерин имел тенденцию к снижению при ВЗК). Основное отличие – это хроническое системное воспаление: уровни СРБ и фибриногена у ЯК/БК значительно выше нормы, что, как мы установили, ассоциировано с ускоренным атерогенезом.

Результаты исследования демонстрируют, что у пациентов с ВЗК может наблюдаться увеличение ТКИМ СА (как

один из ранних маркеров субклинического атеросклероза) без других predisposing факторов риска.

Полученные данные согласуются с рядом зарубежных публикаций, в которых подчеркивается, что воспалительный статус при ЯК способен ускорять атерогенез за счет постоянной активации иммунной системы и повреждения эндотелия [5, 8, 21]. Важную роль играют хронически повышенные уровни провоспалительных цитокинов, СРБ и фибриногена, способствующие как дисфункции эндотелия, так и прокоагуляционным сдвигам [3, 9]. Отсутствие существенных различий в кардинальных показателях, таких как холестерин, ЛПНП, при достоверном увеличении ТКИМ еще раз указывает на то, что классические факторы риска не всегда объясняют повышенный атеросклероз у больных с хроническими ВЗ [10, 20, 21].

Корреляционный и регрессионный анализ подтвердил, что воспаление является ключевым фактором, связанным с атеросклеротическими изменениями у пациентов с ВЗК. Высокий уровень СРБ и длительно текущая активность болезни способствуют увеличению ТКИМ и, вероятно, ускоряют формирование бляшек. Даже после учета влияния возраста, пола и липидов принадлежность к группе ЯК/БК сохраняла значимую ассоциацию с увеличенным ТКИМ. Соответственно, сам диагноз ВЗК повышает «сосудистый возраст» пациента. В клинической практике данный факт указывает на необходимость более тщательного кардиоваскулярного наблюдения за такими пациентами. Наши данные подтверждают мнение о том, что ВЗК следует рассматривать как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний или, по крайней мере, как условие, требующее коррекции общего балла риска в сторону повышения [20].

У пациентов с ЯК и БК, особенно со стойкой высокой воспалительной активностью, стоит проводить скрининг на субклинический атеросклероз: ультразвуковое измерение ТКИМ, оценку сосудистой жесткости. Выявление увеличения ТКИМ или ранних бляшек – сигнал к агрессивному контролю факторов риска и, возможно, к более интенсивной противовоспалительной терапии. В некоторых исследованиях показано, что эффективное лечение ВЗК (например, препаратами 5-ASA, биологической терапией) может снижать системное воспаление и, теоретически, замедлять сосудистое старение [20, 21]. В нашем анализе мы не дифференцировали пациентов по терапии, что представляет собой перспективное направление для последующих исследований.

Следует отметить, что размер выборки был ограничен. Мы проводили одномоментное исследование, поэтому причинно-следственную связь можно предполагать исходя из совокупности данных и литературных источников, но не доказывать напрямую. В выборке преобладали пациенты в ремиссии или с умеренной активностью ВЗК. У больных в острый период, возможно, изменения сосудов еще более выражены (либо, напротив, длительная иммуносупрессия может смягчать эффект).

## Заключение

ЯК и БК ассоциируются с ранними атеросклеротическими изменениями сосудов на фоне хронического воспаления. У пациентов с этими заболеваниями наблюдаются повышенные уровни СРБ и фибриногена, увеличение ТКИМ СА и тенденция к более частому возникновению атеросклеротических бляшек (хотя последние не достигли статистической значимости в данной выборке). Липидный профиль у таких больных может оставаться в пределах нормы, соответственно, воспаление играет решающую роль в инициации атеросклероза при ВЗК. Для клинической практики это означает необходимость учитывать наличие ВЗК при стратификации сердечно-сосудистого риска и, возможно, модифицировать критерии оценки риска для этих пациентов. Дальнейшие исследования, особенно проспективные, помогут уточнить степень риска и разработать превентивные меры.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №22-22 от 03.11.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); protocol No. 22-22 dated 03.11.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

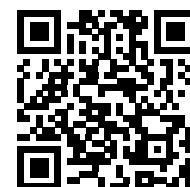
**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):133-43. DOI:10.1038/s41569-021-00607-3
2. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis – No Longer a Theory. *Clinical Chemistry.* 2020;67(1):131-42. DOI:10.1093/clinchem/hvaa275
3. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2019;124(2):315-27. DOI:10.1161/circresaha.118.313591
4. Su W, Zhao Y, Wei Y, et al. Exploring the Pathogenesis of Psoriasis Complicated With Atherosclerosis via Microarray Data Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:667690. DOI:10.3389/fimmu.2021.667690
5. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2895-905. DOI:10.1016/j.jacc.2020.10.027
6. Arida A, Proterogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1890. DOI:10.3390/ijms19071890
7. Kamperidis N, Kamperidis V, Zegkos T, et al. Atherosclerosis and Inflammatory Bowel Disease-Shared Pathogenesis and Implications for Treatment. *Angiology.* 2021;72(4):303-14. DOI:10.1177/0003319720974552
8. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология.* 2023;22(1):10-44 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Clinical guidelines. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
9. Chen B, Collen LV, Mowat C, et al. Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Diseases. *Am J Med.* 2022;135(12):1453-40. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.08.012
10. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2017;68(5):447-61. DOI:10.1177/0003319716652031
11. Исаев Г.О., Трушина О.Ю., Исайкина М.А., и др. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии. *Терапевтический архив.* 2025;97(1):29-34 [Isaev GO, Trushina OI, Isaikina MA, et al. The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2025;97(1):29-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.01.203028
12. Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2022;93(12):1533-58 [Mironova OI, Isaikina MA, Khasieva SA. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2022;93(12):1533-58 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201225
13. Damen JA, Pajouheshnia R, Heus P, et al. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):109. DOI:10.1186/s12916-019-1340-7
14. Исайкина М.А., Исаев Г.О., Пятигорец Е.С., и др. Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример. *Системные гипертензии.* 2022;19(4):53-7 [Isaikina MA, Isaev GO, Pyatigorets ES, et al. Ulcerative colitis and cardiovascular disease. Case report. *Systemic Hypertension.* 2022;19(4):53-7 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-4-53-57
15. Миронова О.Ю., Исаев Г.О., Бердышева М.В., и др. Современные методики оценки физиологической значимости стенозирующих поражений коронарных артерий. *Терапевтический архив.* 2023;95(4):341-46 [Mironova OI, Isaev GO, Berdyshcheva MV, et al. Modern methods of assessment of physiological significance of coronary lesions: A review. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2023;95(4):341-46 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.04.202169
16. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
17. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-79. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221733
18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
19. Zanolli L, Ozturk K, Cappello M, et al. Inflammation and Aortic Pulse Wave Velocity: A Multi-center Longitudinal Study in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(3):e010942. DOI:10.1161/JAHA.118.010942
20. Bhardwaj A, Singh A, Midha V, et al. Cardiovascular implications of inflammatory bowel disease: An updated review. *World J Cardiol.* 2023;15(11):553-70. DOI:10.4330/wjcv.15.11.553
21. Kamperidis N, Kamperidis V, Zegkos T, et al. Atherosclerosis and Inflammatory Bowel Disease-Shared Pathogenesis and Implications for Treatment. *Angiology.* 2021;72(4):303-14. DOI:10.1177/0003319720974552

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Комплаентность пациента с НАЖБП: что мы можем сделать для ее улучшения?

В.А. Ахмедов<sup>✉</sup>, М.А. Ливзан

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

## Аннотация

Проблема приверженности пациента рекомендациям врача остается актуальной в настоящее время. Более того, в последнее десятилетие данная проблема стала объектом научно-практических исследований не только в медицине, но и в клинической психологии. Особую роль проблема комплаентности приобретает при такой мультидисциплинарной проблеме, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Стратегия ведения рассматриваемой группы пациентов требует тщательного соблюдения ими рекомендаций по назначенному медикаментозному лечению, а также диеты и регулярной физической активности. В обзорной статье приводятся данные о том, что низкая комплаентность пациентов с НАЖБП – серьезная проблема, требующая комплексного решения. Применение традиционных методов повышения комплаентности зачастую не эффективно. Для повышения приверженности лечению пациентов с НАЖБП используют инновационные, пациент-ориентированные подходы, основанные на принципах поведенческой психологии и технологиях, таких как телемедицина, комиксы для пациентов разных возрастов, онлайн-доски объявлений, психологическое тестирование, упрощение схем лечения. Применение описанных в статье технологий может оказать существенное влияние на комплаентность, изменив подход врачей к коммуникации и взаимодействию с пациентом, причем даже в рамках стандартного приема, превращая пациента в союзника на длительном пути лечения НАЖБП с четким осознанием цели, ради которой он соблюдает каждую предложенную рекомендацию.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, комплаентность, приверженность, диета, рекомендации, лечение

**Для цитирования:** Ахмедов В.А., Ливзан М.А. COMPLAINTNESS OF PATIENTS WITH NAFLD: WHAT CAN WE DO TO IMPROVE IT? Consilium Medicum. 2025;27(5):286–294. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203264

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## REVIEW

# Patient compliance with NAFLD: what can we do to improve it? A review

Vadim A. Akhmedov<sup>✉</sup>, Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## Abstract

The problem of adherence to doctor's recommendations remains relevant at the present time. Moreover, in the last decade, this problem has become the object of scientific and practical research not only in medicine, but also in clinical psychology. The problem of compliance acquires a special role in such a multidisciplinary problem as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The development of a management strategy for this group of patients requires careful patient compliance with recommendations not only for prescribed medication, but also for long-term dieting and regular physical activity. The presented review article provides evidence that the low compliance of patients with NAFLD is a serious problem that requires a comprehensive solution. Unfortunately, for the most part, the use of traditional methods to increase compliance is often ineffective. Currently, innovative, patient-oriented approaches based on the principles of behavioral psychology and modern technologies, including telemedicine, the use of comics for patients of different ages, online bulletin boards, psychological testing, and simplification of treatment regimens are used to increase compliance of patients with NAFLD to diet, exercise, and medication. The use of the technologies described in the article can significantly affect compliance by changing the approach of doctors to communication and interaction with the patient, even within the framework of a standard appointment, so that the patient becomes an ally in treatment with a clear understanding of why he follows each suggested recommendation.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, compliance, adherence, diet, recommendations, treatment

**For citation:** Akhmedov VA, Livzan MA. Patient compliance with NAFLD: what can we do to improve it? A review. Consilium Medicum. 2025;27(5):286–294. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203264

## Введение

В настоящее время существует множество хронических заболеваний (ХЗ), сопровождающихся значительной социальной нагрузкой вследствие высокой угрозы смерти или инвалидизации, требующих особого внимания со стороны не только врача, но и пациента в связи с их резистентностью к проводимому лечению [1]. Данный факт требует от пациента строгого соблюдения врачебных рекомендаций по изменению образа жизни (ОЖ), характера питания и медикаментозной терапии. При ХЗ, особенно при коморбидных состояниях, больной является «субъектом» лечебного процесса, поскольку от его адекватности, активности,

целенаправленности поведения во многом зависят эффективность терапии и ее результаты [1].

Проблема нарушения назначенного режима лечения встречалась на всех этапах развития медицинской науки. Еще во времена Гиппократы существовала проблема приверженности и была актуальна ложь пациента о приеме лекарств. Несмотря на значительные изменения, произошедшие в медицине за это время, проблема приверженности рекомендациям врача остается актуальной. Более того, в последние десятилетия данная проблема стала объектом научно-практических исследований не только в медицине, но и в клинической психологии [2]. В современной

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Ахмедов Вадим Адильевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru

**Мария Анатольевна Ливзан** – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

<sup>✉</sup> **Vadim A. Akhmedov** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

**Maria A. Livzan** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAMS, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6581-7017

медицинской и психологической практике для обозначения комплаентности употребляют такие термины, как *compliance*, *adherence* (приверженность), *comprehensive disease management* (управление болезнью), *concordance* (соответствие), *persistence* (настойчивость) [3]. В буквальном переводе с английского языка понятие *compliance* означает «согласие, приспособление, приверженность, разделение взглядов, стремление соответствовать». Термин «комплаенс» в настоящее время прочно закрепился в медицинской литературе, но имеет несколько значений. Наиболее часто под ним понимаются согласие на лечение, сотрудничество с врачом и выполнение всех требований терапии. Термин «комплаентность» определяется как точное, осознанное выполнение рекомендаций врача в ходе лечения, и данное понимание широко применяют практические врачи в основном при обсуждении проблемы лекарственной терапии [3]. В настоящее время широко используется и термин «приверженность терапии» (в англоязычной литературе – *adherence to therapy*), который означает соблюдение указаний врача. Кроме того, данное понятие определяется и как характеристика поведения пациента, связанного с лечением, и включает в себя изменение ОЖ, соблюдение диеты, прием препарата, посещение клиники, доскональное выполнение рекомендаций [3]. Несмотря на незначительные различия, термин «приверженность терапии» близок по своему содержанию понятию «комплаентность», а в клинической практике часто его заменяет.

Феномен комплаентности анализируется в двух аспектах: общемедицинском и психологическом, что дает основание для различения этих двух подходов, которые сходятся в объекте, но при этом имеется расхождение по предмету, методам, задачам и категориальному аппарату исследования [4]. В общемедицинском подходе преобладает биосоциальная модель феномена комплаентности, которая все объясняет через призму биологических (характер заболевания, побочные эффекты препаратов и иные) и социальных (система отношений между врачом и пациентом) факторов [4]. В этой модели большое внимание уделяется клиническим факторам, оказывающим влияние на комплаенс пациента, среди которых выделяют показатель субъективно тягостной симптоматики, переживаемой личностью [4]. За медицинской помощью пациента побуждают страдание, дискомфорт, вызванные заболеванием, которые и формируют установку человека на лечение. В данных случаях назначение врачом лекарственных препаратов воспринимается личностью как спасение от болезни, способ избавления от недуга. Соответственно, от больного можно ожидать высокого терапевтического сотрудничества и выполнения врачебных рекомендаций [4].

В определенных случаях после назначения врачом лечебных мероприятий пациенты часто выполняют рекомендации врача в течение непродолжительного времени или сразу отвергают предложенную медицинскую помощь. На фоне начатого лечения по мере улучшения самочувствия сотрудничество между врачом и пациентом может нарушаться [5]. В частности, мотивация к лечению может значительно снижаться в период ремиссии, когда больные не испытывают тягостные симптомы и зачастую перестают придерживаться рекомендаций врача вплоть до прекращения терапии [5]. Лишь очередной рецидив заболевания заставляет их вновь обратиться за медицинской помощью.

Ключевая задача лечащего врача – способность и необходимость понять пациента. Его опасения, страхи, тревоги, связанные с болезнью, снижают эффективность лечебных мер, усиливают неуверенность в завтрашнем дне, снижают комплаенс, что усугубляет физическое состояние. Чем больше состояние больного будет понятным врачу, тем выше будет у пациента уровень надежды и доверия [5].

Побочные эффекты лечения – одно из серьезных препятствий на пути тщательного следования назначенной

врачом терапии, что в основном касается неожиданных, субъективно тяжелых и длительных нежелательных реакций. Страх возможного ухудшения состояния здоровья от приема лекарственных препаратов может привести к отказу от продолжения лечения. В некоторых случаях побочные эффекты терапии могут быть субъективно настолько тягостными, что по сравнению с ними страдание от самого заболевания воспринимается больным как меньшее зло [6]. Другим важным фактором, влияющим на комплаенс, является режим приема лекарств. Удобство и простота схемы терапии, в частности небольшое количество лекарств, простой способ дозирования, способствуют соблюдению больными назначений врача. И наоборот, большое количество различных препаратов, необходимость приема лекарств несколько раз в день в строго определенное время, трудность дозирования служат причиной несоблюдения лекарственного режима [6].

Значимое влияние на комплаентность пациента оказывают группа социальных факторов и организация медицинской помощи. Важным компонентом в следовании пациента назначенным врачебным рекомендациям является микросоциальная среда человека, которая включает в себя семью, соседей по дому, друзей, коллег по работе, соседей по койке в больничной палате и др. Ее состояние, по системе сложившихся в обществе оценок, оказывает весьма значимое влияние на эффективность взаимодействия врача и пациента, который находится в этой окружающей среде [7].

Следовательно, проблема комплаентности остается все еще недостаточно изученной, но приобретает все большую актуальность, теоретическую и практическую значимость для современной медицины, общества и пациентов.

### НАЖБП как мультидисциплинарная проблема

Особую роль проблема комплаентности играет при такой мультидисциплинарной проблеме, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [8]. Стратегия ведения данной группы пациентов требует тщательного соблюдения пациентом рекомендаций по назначенному медикаментозному лечению, диеты и регулярной физической активности [9].

Распространенность НАЖБП во всем мире быстро растет. Так, в настоящее время данное заболевание занимает ведущее место среди ХЗ печени [10]. Ожирение, малоподвижный ОЖ, курение и употребление рафинированных пищевых продуктов являются факторами, способствующими развитию НАЖБП [11].

Лечение НАЖБП требует устранения как печеночных, так и внепеченочных проявлений этого метаболического заболевания. В настоящее время в мире все большую актуальность приобретает проблема загрязнения окружающей среды, появляется все больше свидетельств того, что различные загрязнители окружающей среды, такие как стойкие органические загрязнители, химические вещества, разрушающие эндокринную систему, тяжелые металлы, микро- и нанопластики, способствуют возникновению и прогрессированию НАЖБП [12]. Помимо попадания поллютантов с пищей вдыхание загрязняющих веществ представляет еще один потенциальный риск развития НАЖБП, особенно в урбанизированных районах, где это воздействие может сочетаться с другими факторами риска, такими как особенности питания, способствующие ожирению, нарушение циркадных ритмов и снижение уровня физической активности [13]. Климатический кризис также представляет собой одну из самых серьезных угроз глобальному здравоохранению, при этом взаимосвязь между изменением климата и НАЖБП зачастую недооценивается [13]. В настоящее время не вызывает сомнений, что не только ожирение и связанные с ним метаболические последствия, но и недостаточное питание могут привести к развитию жировой дистрофии печени [14]. Соответственно,

в тактике ведения пациентов с НАЖБП акцент смещается на применение комплексного подхода, включающего изменение привычного поведения, методы формирования привычек и расширение знаний пациентов о своем заболевании. Важными областями воздействия служат питание, социально-экономический статус, физические упражнения, курение и качество сна.

В обзоре, включавшем 34 исследования, самая высокая заболеваемость НАЖБП выявлена у испаноязычных людей, средняя – у представителей белой расы, самая низкая – у чернокожих [15]. Существуют значительные географические различия в показателях распространенности НАЖБП, а также в степени тяжести НАЖБП и связанных с ней осложнений, которые могут быть объяснены сочетанием генетических и социально-демографических факторов. Повышение социально-экономического статуса в регионах, характеризующихся низкими или средними социально-демографическими показателями, тесно связано с увеличением доступности и потребления нездоровых продуктов питания в западном стиле [15]. Неблагоприятные исходы, связанные с НАЖБП, в Латинской Америке часто обусловлены чрезмерным потреблением продуктов, богатых сахаром и фруктозой, независимо от роста заболеваемости ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). И наоборот, в некоторых частях мира, таких как Южная Европа, переход на средиземноморскую диету признан мерой профилактики НАЖБП или борьбы с ней [15]. Получение точного представления о меняющейся эпидемиологии НАЖБП в глобальном масштабе сопряжено с трудностями из-за отсутствия доступа к высококачественным данным, особенно в таких регионах, как большинство африканских стран.

### Факторы, влияющие на приверженность лечению

Важность питания в рамках повышения приверженности рекомендациям выходит за рамки только обсуждения с пациентом качественного аспекта, поскольку количество употребляемых продуктов также играет решающую роль. Последние данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2023 г. показали, что 1,9 млрд взрослых имеют избыточную массу тела (МТ) или страдают ожирением, а 462 млн человек – недостаточную МТ. Недостаточная МТ, а также ожирение относятся к категории неполноценного питания и представляют собой значимую проблему в XXI в. [12]. Наиболее важным фактором, способствующим неправильному питанию, является энергетический дисбаланс, понимание пациентом которого поможет существенно оптимизировать его рацион. По данным ВОЗ, энергетический дисбаланс между потребляемыми и израсходованными калориями – одна из основных причин пандемии ожирения, а ожирение часто ассоциируется с НАЖБП [16]. Чтобы снизить уровень заболеваемости НАЖБП, ВОЗ подготовила ряд рекомендаций по потреблению сахара и жиров, с которыми следует знакомить пациентов с НАЖБП на приеме. Важно, чтобы общее количество жиров не превышало 30% общего количества потребляемой энергии, а потребление насыщенных жиров и свободных сахаров должно быть ограничено до 10% общего количества потребляемой энергии [16]. Следует отметить, что тип и количество потребляемой пищи будут зависеть от религиозных убеждений пациента и географического положения его проживания.

Немаловажное значение в повышении комплаентности пациентов с НАЖБП имеют их социальный статус и экономическое положение. Чем ниже социальный статус и экономическое положение, тем труднее пациенту получить доступ к здоровой пище, планировать регулярное питание и заниматься физическими упражнениями на регулярной основе [17]. Недавно проведенное исследование с участием 5272 человек показало, что пациенты с высоким уровнем

социально-экономического статуса потребляют меньше алкоголя, реже болеют СД и гипертонией, регулярно занимаются спортом по сравнению с теми, у кого средний или низкий статус [18]. При этом пациенты существенно различались не только по факторам, связанным со здоровьем, но и по индексу стеатоза печени и общей частоте встречаемости НАЖБП, которая была ниже у пациентов с высоким уровнем социально-экономического статуса [18]. Социальный статус и экономическое положение – не единственные факторы, влияющие на ОЖ пациентов с НАЖБП. Частота употребления различных продуктов питания (овощей, рыбы, мяса, риса, сои) может варьироваться в разных странах мира и зависеть от этнической группы и региона проживания [19]. Продукты с высокой степенью переработки, употребление которых растет в западных странах, характеризуются высоким содержанием сахаров и насыщенных жирных кислот, что приводит к более высокому риску развития ожирения, метаболического синдрома, НАЖБП при «вестернизации» питания [20]. Помимо географического положения и этнической принадлежности на потребление свинины также может влиять религия [19]. При работе с пациентами с НАЖБП по повышению пищевого комплаенса нужно доступно и подробно объяснить им следующее: то, что вы едите, влияет на мышечную силу, иммунную систему и когнитивные функции, поэтому важно соблюдать диету, включающую разнообразные овощи, фрукты, рыбу и мясо, с низким содержанием насыщенных жиров и минимальным количеством продуктов высокой степени переработки [21].

Образовательные технологии являются ключевыми компонентами как профилактики, так и лечения НАЖБП. Именно здесь активная роль пациента имеет первостепенное значение. Расширение прав и возможностей пациентов приобрело большую популярность в XXI в. с 2012 г., когда ВОЗ заявила, что забота о пациенте должна быть ключевым элементом улучшения результатов лечения, коммуникации между пациентами и практикующими врачами и более эффективного использования ресурсов первичной медико-санитарной помощи [22]. На примере пациентов с циррозом печени (ЦП) среди факторов, препятствующих их успешному лечению, обычно называют сложность заболевания, большое количество необходимых к употреблению лекарств, недостаток знаний пациентов о болезни и вообще неправильные их представления о заболевании [23]. В ряде исследований, в которых участвовали пациенты с ЦП, оценили их базовые знания о своем состоянии. Пациенты принимали участие в различных мероприятиях – от изучения информационных буклетов и видеозаписей до очных образовательных сессий, направленных на улучшение понимания сути заболевания. Результаты исследования показали, что их базовые знания были низкими, которые улучшили благодаря проведенным вмешательствам [24, 25]. Расширение знаний пациентов о своем заболевании и повышение показателей их качества жизни коррелируют друг с другом, что доказано в исследовании с участием 30 пациентов с ЦП. Показатели качества жизни (КЖ) и осведомленности о своем заболевании оценили после проведения санитарного просвещения пациентов и сравнили с контрольной группой. Пациенты исследуемой группы характеризовались более высокой осведомленностью об основных клинических симптомах, диете и приеме лекарственных препаратов, что улучшило их повседневную активность и коррелировало с КЖ [26].

Пациентам с НАЖБП, как правило, дают рекомендации по изменению ОЖ, диетическому питанию и возможному медикаментозному лечению. Одна из основных рекомендаций при ведении НАЖБП – контроль МТ за счет сочетания изменений в рационе питания и увеличения физической активности. Для повышения приверженности пациента данной рекомендации следует обеспечить его информацией

о том, что даже небольшая потеря МТ (около 5–10% исходной МТ) может положительно сказаться на здоровье печени. При этом важной конечной точкой является не только потеря МТ, но и снижение резистентности к инсулину, а также ускорение постпрандиального метаболизма. При оценке эффективности от вегетарианской диеты с низким содержанием жира показано, что помимо снижения МТ у пациентов отмечали также уменьшение количества гепатоцеллюлярного и внутримиеоцеллюлярного жира с одновременным повышением чувствительности к инсулину [27].

В недавно проведенном исследовании получены результаты, указывающие на то, что высокая приверженность пациентов средиземноморской диете в комбинации с кардиореспираторными тренировками в течение 6 мес сопровождалась наиболее значительными снижениями содержания внутрипеченочного жира, индекса МТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и повышением уровней каталазы, иризина и цитокератина-18 в плазме крови по сравнению с группами пациентов, находящихся на обычной диете и только на средиземноморской диете без физических тренировок [28]. Аналогичные данные получены и в другом исследовании, в котором оценивали приверженность соблюдению средиземноморской диеты с помощью опросника оценки приверженности средиземноморской диете (PREDIMED). В ходе множественного регрессионного анализа, проведенного в данном исследовании, отмечено, что показатель неприверженности диете PREDIMED являлся основным предиктором увеличения у пациентов индекса жира в печени ( $p < 0,001$ ) и занимал первое место по встречаемости, за которым следовал индекс инсулинорезистентности НоМА. При математическом анализе выделен показатель индекса приверженности соблюдению средиземноморской диеты  $< 6$  баллов, который может служить порогом для выявления пациентов с более высокой вероятностью развития НАЖБП ( $p < 0,001$ ) [29]. Соответственно, высокая приверженность соблюдению средиземноморской диеты сопровождается снижением риска развития НАЖБП, даже независимо от наличия висцеральной жировой ткани [29]. Высокая приверженность средиземноморской диете была обратно пропорционально связана с развитием СД 2, что свидетельствует о защитном эффекте высокой приверженности данной диете в отношении риска развития СД 2 у пациентов с НАЖБП, причем эта польза для здоровья более очевидна у мужчин с отсутствием увеличения МТ [21].

При выявлении факторов, связанных с вовлечением и приверженностью соблюдению низкокалорийной диеты в качестве одного из вариантов лечения НАЖБП, в процессе опроса пациентов выявлено, что наиболее значимым мотивирующим убеждением у них стало желание добиться быстрого снижения МТ для улучшения работы печени и предотвращения прогрессирования НАЖБП [30]. Раннее и значительное снижение МТ, подотчетность перед врачами и регулярные встречи с персонализированной обратной связью способствовали вовлечению пациента в процесс и соблюдению им строгих правил диеты. Часто пациенты сообщали о том, что желание получить положительное одобрение от врача-консультанта способствовало повышению приверженности лечению. Практическая и эмоциональная поддержка со стороны друзей и членов семьи была критически важна для пациентов за пределами клиники [30].

В настоящее время не вызывает сомнений, что пациентам с НАЖБП следует мотивировать начать увеличивать физическую активность, включая аэробные упражнения или силовые тренировки, т.к. это способствует не только снижению МТ, но и общему улучшению обмена веществ [31]. Поскольку такие изменения ОЖ могут потребовать от пациентов больших усилий, им могут понадобиться постоянная поддержка и наблюдение для поддержания приверженности длительному соблюдению этих изменений в

ОЖ с регулярным мониторингом функции печени [31]. В недавно проведенном исследовании в Индии оценивали барьеры и факторы, препятствующие изменению ОЖ, с которыми сталкиваются пациенты с ожирением и НАЖБП из Северной Индии. При этом 30 пациентов с ожирением и НАЖБП опрошены относительно препятствий и факторов, способствующих изменению ОЖ. Из ответов выделены восемь ключевых аспектов в разделе «барьеры» (отсутствие поддержки семьи, нехватка времени, занятость на работе, финансовое, психологическое, социальное, физическое состояние и отсутствие инфраструктуры для занятий) и четыре темы в разделе «фасилитаторы» (поддержка семьи, четкое понимание необходимости изменения ОЖ, психологические и физиологические аспекты) [31].

### Цифровые инструменты повышения приверженности лечению

В настоящее время одним из рычагов повышения приверженности пациентов с НАЖБП соблюдению диетических ограничений и физических тренировок является телемедицина, которая может предложить экономически эффективную, доступную и удобную модель оказания медицинских услуг по повышению приверженности пациента [31]. В недавно проведенном исследовании проведена оценка с использованием смешанных методов 12-недельной программы телемедицины по физическим упражнениям, диетической поддержке и изменению поведения 12 пациентов с НАЖБП (Tele-ProEX) в возрасте 47–77 лет, проходивших курс лечения и проживающих в Австралии [32]. Результаты программы оценивали у участников после проведения опроса с помощью анкет с анализом приемлемости и удовлетворенности программой, удобством использования (приложение для упражнений) и восприятием безопасности. При этом участники сообщили о приемлемости от умеренной до высокой (общее среднее значение  $\pm$  SD баллов из 5 возможных): программы физических упражнений –  $3,9 \pm 0,5$ ; диетической поддержки для увеличения потребления растительного белка –  $4,0 \pm 0,7$ ; изменения поведения –  $3,6 \pm 0,4$ . В целом удовлетворенность пациентов была высокой (общий средний балл –  $3,7 \pm 0,3$  из 4), программа была воспринята как безопасная (общий средний балл –  $4,4 \pm 0,5$  из 5), а удобство использования приложения было выше среднего (средний балл –  $75,6 \pm 5,2$  из 100) [32]. Тематический анализ показал, что участники воспринимали телемедицину как нечто сравнимое с личным общением с медицинскими работниками. Социальная поддержка и вовлеченность сочтены важными для поддержания мотивации и приверженности пациентов лечению [32].

Переход многих стран к оказанию медицинской помощи на основе электронных наборов рекомендаций, представляющих собой интеграцию научно обоснованных практик и стандартизированных протоколов, которые доказали свою эффективность, позволяет выбрать оптимальную стратегию терапии пациентов и, соответственно, повысить их приверженность лечению [33]. При этом успех терапевтических вмешательств в данном случае зависит от точности назначений и правильной дозировки лекарственных препаратов, поскольку данные наборы избавляют от необходимости выписывать рецепты от руки и рисков, связанных с документированием вручную. Данные наборы, благодаря точности и последовательности, позволяют повысить безопасность пациентов [33]. Приведенный инновационный подход сопровождается повышением стандартов медицинского обслуживания пациентов в медицинских учреждениях, оказывающих медицинскую помощь. Данный проект уже реализуется в Великобритании, где оцифрованы пакеты медицинских услуг, специфичные для пациентов с НАЖБП на основе рекомендаций EASL и Национального института передового опыта в области здравоохранения. В данном пакете содержится контроль-

ный список для учета антропометрических данных, метаболических факторов риска и целей по снижению МТ. В проведенном исследовании приняли участие 50 пациентов, но только у 46% использован этот набор. Показано, что использование данного пакета мероприятий и параметров у пациентов с НАЖБП связано со значительно лучшим документированием параметров и улучшением тактики ведения пациентов [34].

### Немедикаментозные методы повышения комплаентности

В настоящее время не одобрен ни один лекарственный препарат для лечения НАЖБП, соответственно, коррекция нездорового ОЖ является основным методом лечения. Особую важность приобретает выявление пациентов с недостаточной приверженностью коррекции ОЖ с целью попытаться улучшить их приверженность. В недавно проведенном исследовании проведена попытка разработать и апробировать шкалу, которая позволит оценить приверженность пациентов с НАЖБП лечению и соблюдению модификации ОЖ [35]. Шкала физических упражнений и соблюдения диеты (EDAS) разработана на основе компиляции с использованием метода Delphi, а впоследствии оценена ее надежность. Измерены демографические и лабораторные показатели, а пациенты заполняли анкету EDAS на начальном этапе и через 6 мес. EDAS состояла из 33 пунктов по 6 параметрам, а в общей сложности включала 165 баллов. При этом по результатам исследования отмечено, что общая оценка EDAS значимо коррелировала с ежедневным количеством выполняемых пациентом физических упражнений и ежедневным снижением потребления калорий ( $p < 0,05$  по каждому из них), но не с общей потерей МТ. Общий балл, составивший 116, предложен в качестве отличного показателя приверженности пациента ежедневному сокращению потребления калорий ( $> 500$  ккал/сут) [чувствительность и специфичность составили 100,0 и 75,8% соответственно], в то время как уровень оценки ниже 97 баллов практически исключал выполнение пациентами ежедневных физических нагрузок (чувствительность и специфичность составили 89,5 и 44,4% соответственно) [35]. Общее количество баллов по шкале EDAS  $\geq 116$ , 97–115 и  $< 97$  указывало на хорошее, среднее и плохое соблюдение рекомендаций по диете и физическим упражнениям соответственно [35]. Данная шкала получила широкий отклик среди исследователей как «революционный» инструмент для разработки стратегий лечения, выявления рисков, улучшения коммуникации, облегчения долгосрочного мониторинга и оптимизации распределения ресурсов при ведении пациентов с НАЖБП в реальной клинической практике [36, 37].

При работе с пациентами с НАЖБП их поведение в отношении соблюдения режима лечения, психологический настрой имеют важное значение в повышении приверженности. В недавно проведенном исследовании изучены новые области, представляющие практический интерес: локус контроля, регуляция поведения и ряд мер по охране психического здоровья, поскольку они связаны либо с неправильным ОЖ, либо с неправильным питанием [38]. Данные собраны с помощью анкет для самоотчета 96 участников, которые разделены на три группы: пациенты с НАЖБП, пациенты с заболеваниями печени, не связанными с НАЖБП, и здоровые люди из контрольной группы. Результаты проанализированы с помощью MANOVA и последующего теста Тьюки. Обнаружены три значимых фактора у пациентов с НАЖБП: когнитивные нарушения, неконтролируемое питание и оценка по шкале SAPAS (показатель личностных расстройств). Выявлена связь между расстройствами личности и наличием НАЖБП, что диктует целесообразность прохождения скрининга пациентов с НАЖБП на наличие расстройств личности и, в случае их выявления, проведения

своевременного лечения до начала соблюдения длительной диеты и физических тренировок, что позволит значительно повысить их приверженность [38].

Самоконтроль пациентов имеет решающее значение для замедления прогрессирования и предотвращения осложнений при НАЖБП. Однако информации о методах самоконтроля у этой группы населения недостаточно. В недавно проведенном исследовании изучены характеристики и уровни самоконтроля, а также факторы, связанные с самоконтролем у пациентов с НАЖБП в Корее [39]. С апреля по ноябрь 2019 г. сформирована выборка из 150 пациентов с диагнозом НАЖБП. Оценивали демографические, клинические данные, а с помощью анкет рассматривали самоконтроль, самооэффективность, усталость и депрессивные симптомы. Исследователи отметили, что уровень самоконтроля у пациентов с НАЖБП оказался умеренным (среднее значение – 3,4, SD 0,61). Показатели самоконтроля существенно различались в зависимости от возраста, пола, семейного положения, рода занятий и опыта медицинского просвещения. Самоэффективность пациентов показала значимую связь с самоконтролем, что, по сути, стало важнейшим фактором, определяющим способность пациентов с НАЖБП к самоконтролю. Результаты данного исследования могут помочь медицинским работникам в обеспечении соблюдения принципов самоуправления и разработке междисциплинарных командных мероприятий для достижения устойчивого самоуправления при ведении пациентов с НАЖБП [39]. Важная роль самооэффективности пациентов подтверждена и в другом исследовании, показавшем, что чем выше была у пациентов самооэффективность, тем меньшее негативное влияние на здоровье пациента с НАЖБП оказывало психическое здоровье [40]. На основании этого факта сделан вывод о том, что самооэффективность является защитным фактором приверженности лечению пациентов с НАЖБП, имеющих высокий профиль психосоциального риска [40].

В недавно проведенном исследовании поставлена цель понять, как пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) воспринимают свое заболевание, неудовлетворенные потребности и ожидания в отношении будущего лечения с помощью онлайн-доски объявлений [41]. Онлайн-доска объявлений представляла собой асинхронный онлайн-портал, который предоставлял информацию о состоянии здоровья пациентов и обеспечивал открытый форум для интерактивного обсуждения между участниками. Квалифицированный модератор руководил дискуссией пациентов, которая позволяла давать открытые ответы и отклики на сообщения других участников. Ответы пациентов анализировали с использованием комбинации различных инструментов качественного анализа. Программа онлайн-доски объявлений продолжалась в течение 4 дней и включала 16 пациентов ( $n=8$ , Великобритания;  $n=8$ , США) с НАСГ (стадия фиброза F1–F3) и сопутствующими заболеваниями, включая СД/предиабет ( $n=9$ ) и ожирение ( $n=12$ ). Ключевыми выводами, полученными при работе с пациентами, стали:

- 1) пациенты с НАСГ плохо понимают течение заболевания, его прогрессирование и методы ведения, в частности они ощущают недостаток адекватной образовательной поддержки со стороны их лечащих врачей;
- 2) диагноз НАСГ в большинстве случаев ставился случайно, главным образом потому, что пациенты не могли спонтанно связать свои жалобы или симптомы с состоянием печени;
- 3) сопутствующие коморбидные заболевания (ожирение и СД) беспокоили пациентов гораздо больше, чем НАСГ;
- 4) пациенты осознавали, что НАСГ будет влиять на их социальную жизнь и физическую активность на более тяжелых стадиях развития заболевания [41].

Таким образом, данное исследование предоставило пациентам ценную информацию о восприятии НАСГ и лечении данного заболевания, а также выявило области неудовлетворенных потребностей [41].

Препятствия для соблюдения рекомендаций по своевременному скринингу НАЖБП характерны и для мониторинга течения заболевания у детей и выявляются в ходе обсуждений в фокус-группах с медицинскими работниками [42]. При этом существуют препятствия, связанные с противоречивыми данными в клинических рекомендациях, коротким промежутком времени между скринингом показателей АЛТ, отсутствием рекомендаций по конкретному временному интервалу скрининга и специфического лечения НАЖБП, научных доказательств экономической эффективности скрининга, недостатком знаний медицинских работников о НАЖБП и их неуверенностью в отношении актуальности скрининга, особенно у детей с умеренно повышенным уровнем АЛТ, неопределенностью в распределении задач между педиатром и узким специалистом и нехваткой времени на консультацию и проведение разъяснений родителям сути заболевания и мероприятий по изменению характера питания и физической активности [42]. В этом исследовании выявлены и проблемы недостаточной приверженности, связанные с пациентами в виде недостатка знаний их самих и их родителей о долгосрочных рисках, связанных с НАЖБП, и отсутствие информационных листовок для пациентов [42].

В недавно проведенном исследовании показано, что эффективным инструментом для повышения осведомленности и распространения информации о состоянии здоровья пациентам с НАЖБП могут стать комиксы [43]. Комиксы – эффективный язык для этой цели, учитывая постоянство, адаптивность и способность данной формы коммуникации передавать сложную информацию, используя визуальные компоненты и вовлекая читателя в повествование, что способствует повышению осведомленности и формированию правильного понимания здорового ОЖ [43]. Важно отметить, что этот процесс требует тщательной подготовки с точки зрения выбора как ключевых биомедицинских концепций, которые будут представлены, так и графического стиля, соответствующих персонажей и сюжетной линии, с которыми целевая аудитория сможет идентифицировать себя [43].

### **Влияние фармакотерапии на приверженность лечению**

В некоторых случаях, особенно когда изменения ОЖ недостаточны для снижения МТ, могут быть рассмотрены фармакологические вмешательства. Однако такие решения обычно принимаются в индивидуальном порядке, и лекарственные препараты могут иметь как сопутствующие риски, так и преимущества. В настоящее время не существует одобренных регуляторными органами фармакологических методов лечения НАЖБП, поэтому изменения в ОЖ, в частности ограничение потребления калорий для снижения МТ и регрессии заболевания, имеют решающее значение в лечении пациентов НАЖБП. Изменения в рационе питания и достижение рекомендуемых целевых показателей по снижению МТ – сложные задачи для многих пациентов.

Здоровый ОЖ, медикаментозное лечение, регулярные физические упражнения являются ключевыми компонентами контроля за течением НАЖБП и профилактики прогрессии данного заболевания до ЦП. Приверженность медикаментозному лечению коррелирует с ограничением развития ЦП. В нескольких исследованиях оценивали приверженность лечению, возможные осложнения при несоблюдении лечения и причины этого. При этом показано, что приверженность лечению снижается по мере длительности терапии с течением времени, как показано в

исследовании с участием пациентов с ЦП после перенесенного гепатита В [44]. Менее 1/2 пациентов сообщили о том, что они никогда не пропускают момент приема лекарств. Причинами несоблюдения режима лечения, о которых сообщали пациенты, стали забывчивость (42%), нахождение вдали от дома (36%) и несвоевременная покупка лекарства (25%). При этом не обнаружено корреляции между приверженностью лечению и информированием о своем заболевании, бременем приема лекарств и убеждениями в их эффективности [45]. Аналогичные данные получены и в другом исследовании, в котором опрошены 100 пациентов с ЦП и оценены приверженность терапии, восприятие болезни пациентами и КЖ. Приверженность лечению по результатам опроса была высокой у 42%, умеренной – у 37%, низкой – у 21%. В группе пациентов с низкой приверженностью лечению больные не считали лечение полезным или не могли позволить себе покупать лекарственные препараты. В этой же группе отмечено снижение КЖ с такими симптомами, как боль в животе и одышка [46]. Следовательно, одна из ключевых задач практикующего врача – донесение до пациента важности регулярных посещений врача, обследований и правильного приема лекарств, что повышает не только приверженность лечению, но и своевременную осведомленность пациента об изменениях в динамике течения заболевания. Соответственно, пациенты всегда должны быть хорошо проинформированы о том, что влечет за собой данное заболевание, каковы его последствия и как они соотносятся с этим заболеванием, а также о возможных негативных последствиях [46]. Несоблюдение рекомендаций и руководств приводит к ухудшению клинического состояния, что приводит к более высокому уровню смертности. В настоящее время предполагается, что статины оказывают благоприятное воздействие на НАЖБП, однако доказательств по-прежнему недостаточно. В недавно проведенном исследовании изучена связь между приверженностью приему статинов и развитием НАЖБП в исследовании «случай-контроль» среди пациентов, принимавших статины [47]. Хорошая приверженность определялась как доля дней, в которые пациенты принимали статины, равная  $\geq 0,80$ . При этом отмечено, что хорошая приверженность лечению статинами была в значительной степени связана со снижением риска развития НАЖБП (скорректированное отношение шансов 0,82; 95% доверительный интервал 0,78–0,86) независимо от дозы приема статинов [47]. Следовательно, своевременное назначение терапии статинами при наличии показаний может снизить риск развития НАЖБП.

При мотивации пациентов с НАЖБП соблюдению медикаментозной поддержки печени важное значение имеет доказательная база эффективности лечения. Пациенту следует понимать, что НАЖБП сопровождается метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями, такими как ожирение или избыточная масса тела, СД 2, повышенный холестерин, гипертония [9]. Понимание пациентом всех рисков отсутствия своевременной терапии и коррекции ОЖ – ключевой мотивирующий фактор повышения приверженности. Одни из интересных и важных с точки зрения повышения мотивации пациентов к лечению результатов опубликованы в исследовании Manpower, в котором приняли участие 2843 взрослых пациента с диагностированной жировой болезнью печени и, как минимум, одним из 4 сопутствующих заболеванию состояний: СД 2, избыточной МТ/ожирением, повышенным холестерином, повышенным артериальным давлением. Данные пациенты получали лечение в течение 6 мес эссенциальными фосфолипидами (Эссенциале форте Н) в качестве дополнительного компонента терапии [48]. Данные результаты наглядно показали, что применение Эссенциале форте Н сопровождалось улучшением картины ультразвукового исследования печени у 69,9% пациентов через 3 мес терапии,

у 81,4% – через 6 мес [48]. При этом эффективность проводимой терапии не зависела от количества сопутствующих кардиометаболических патологий. Проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности Эссенциале форте Н в рутинной клинической практике у пациентов с НАЖБП и сопутствующей кардиометаболической патологией [48]. Знание пациентом данных результатов и понимание того, что они опубликованы в высокорейтинговом Британском медицинском журнале, позволят значительно улучшить понимание пациентами необходимости изменений стиля жизни и доказанной медикаментозной поддержки.

## Заключение

Таким образом, низкая комплаентность пациентов с НАЖБП является серьезной проблемой, требующей комплексного решения. В большинстве своем, к сожалению, применение традиционных методов повышения комплаентности не эффективно. В настоящее время целесообразно использовать инновационные, пациент-ориентированные подходы, основанные на принципах поведенческой психологии и современных технологиях, включая телемедицину, комиксы для пациентов разных возрастов, онлайн-доски объявлений, психологическое тестирование, упрощение схем лечения, что позволит добиться повышения приверженности диете, физическим нагрузкам и медикаментозному лечению.

Используя приведенные технологии, врач может оказать существенное влияние на комплаентность, изменив свой подход к коммуникации и взаимодействию с пациентом, даже в рамках стандартного приема, чтобы пациент стал союзником в лечении в рамках конкордантности, с четким пониманием того, ради чего он соблюдает каждую предложенную рекомендацию. В конечном счете, достижение повышения комплаентности выгодно всем: пациенту, врачу и системе здравоохранения.

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

- Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Brit J Clinical Pharma.* 2007;63(4):383-8. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x
- Danridge L, Greer B. Compliance Considerations. *Lab Anim.* 2022;51(9):230-3. DOI:10.1038/s41684-022-01037-5
- Alpert JS. Compliance/Adherence to Physician-advised Diagnostic and Therapeutic Strategies. *The American Journal of Medicine.* 2014;127(8):685-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.03.010
- Fawcett J. Thoughts About Meanings of Compliance, Adherence, and Concordance. *Nurs Sci Q.* 2020;33(4):358-60. DOI:10.1177/0894318420943136

- Wang MC, Wu CY, Chen WH, et al. Exploring the behavioural determinants of compliance in resilient high-carries-risk patients who improved caries severity. *BMC Psychol.* 2024;12(1):774. DOI:10.1186/s40359-024-02275-7
- Chaurasia RC. Compliance – the root of therapy. *J Indian Med Assoc.* 2011;109(5):339-40, 344.
- Johnston BJ. The role of patient experience and its influence on adherence to antidepressant treatment. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2013;51(12):29-37. DOI:10.3928/02793695-20130930-04
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335-37. DOI:10.1097/hep.0000000000000004
- Кролевец Т.С., Костоглод А.В., Костоглод Т.В., и др. Роль модификации образа жизни в формировании и прогрессировании фиброза печени при НАЖБП. *ПМЖ.* 2023;5:27-31 [Krolevets TS, Kostoglod AV, Kostoglod TV, et al. The role of lifestyle modification in the liver fibrosis occurrence and progression in NAFLD. *RMJ.* 2023;5:27-31 (in Russian)].
- Кролевец Т.С., Сыровенко М.И., Ливзан М.А. Образ жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: оценка пищевых привычек и физической активности. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(4):43-53 [Krolevets TS, Syrovenko MI, Livzan MA. Lifestyle of patients with non-alcoholic fatty liver disease: assessment of dietary habits and physical activity. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2023;12(4):43-53 (in Russian)].
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Черкащенко Н.А. Патогенетические аспекты коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: обзор и собственные данные. *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(5):278-85 [Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI, Cherkashchenko NA. Pathogenic aspects of the comorbid course of nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a review and the authors' results. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(5):278-85 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-5-278-285
- Dolce A, Della Torre S. Sex, Nutrition, and NAFLD: Relevance of Environmental Pollution. *Nutrients.* 2023;15(10):2335. DOI:10.3390/nu15102335
- Donnelly MC, Stableforth W, Krag A, Reuben A. The Negative Bidirectional Interaction Between Climate Change and the Prevalence and Care of Liver Disease: A Joint BSG, BASL, EASL, and AASLD Commentary. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1561-57. DOI:10.1053/j.gastro.2022.02.020
- Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485-521. DOI:10.1016/j.clnu.2018.12.022
- Lian CY, Zhai ZF, Li ZF, Wang L. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chem Biol Interact.* 2020;330:109199. DOI:10.1016/j.cbi.2020.109199
- Kobylińska M, Antosik K, Decyk A, Kurowska K. Malnutrition in Obesity: Is It Possible?. *Obes Facts.* 2021;15(1):19-25. DOI:10.1159/000519503
- Raffensperger S, Kuczmarski MF, Hotchkiss L, et al. Effect of race and predictors of socioeconomic status on diet quality in the HANDLS Study sample. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(10):923-30. DOI:10.1016/s0027-9684(15)30711-2
- Cho J, Lee I, Park DH, et al. Relationships between Socioeconomic Status, Handgrip Strength, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1892.
- Gilbert PA, Khokhar S. Changing dietary habits of ethnic groups in Europe and implications for health. *Nutrition Reviews.* 2008;66(4):203-15. DOI:10.1111/j.1753-4887.2008.00025.x
- Paglalai G, Dinu M, Madarena MP, et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2021;125(3):308-18. DOI:10.1017/S0007114520002688
- Lago-Sampedro A, Oualla-Bachiri W, García-Serrano S, et al. Protective Effect of High Adherence to Mediterranean Diet on the Risk of Incident Type-2 Diabetes in Subjects with MAFLD: The Di@bet.es Study. *Nutrients.* 2024;16(21):3788. DOI:10.3390/nu16213788
- Cerezo PG, Juvé-Udina ME, Delgado-Hito P. Concepts and measures of patient empowerment: a comprehensive review. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(4):667-74. DOI:10.1590/S0080-623420160000500018
- Saleh ZM, Bloom PP, Grzyb K, Tapper EB. How Do Patients With Cirrhosis and Their Caregivers Learn About and Manage Their Health? A Review and Qualitative Study. *Hepatal Commun.* 2021;5(2):168-76. DOI:10.1002/hep4.1621
- Goldsworthy MA, Fateen W, Thygesen H, et al. Patient understanding of liver cirrhosis and improvement using multimedia education. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(3):214-1. DOI:10.1136/flgastro-2016-100761
- Hayward KL, Horsfall LU, Ruffin BJ, et al. Optimising care of patients with chronic disease: patient-oriented education may improve disease knowledge and self-management. *Intern Med J.* 2017;47(8):952-5. DOI:10.1111/imj.13505
- Zhang YR, Wang H, Zhou N, et al. A Multidisciplinary Team Approach to the Treatment of Liver Cirrhosis. *J Inflamm Res.* 2021;14:5443-40. DOI:10.2147/JIR.S328334
- Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, et al. Effect of a Low-Fat Vegan Diet on Body Weight, Insulin Sensitivity, Postprandial Metabolism, and Intramyocellular and Hepatocellular Lipid Levels in Overweight Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2025454. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.25454
- Monserat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Bouzas C, et al. A Greater Improvement of Intrahepatic Fat Contents after 6 Months of Lifestyle Intervention Is Related to a Better Oxidative Stress and

- Inflammatory Status in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1266. DOI:10.3390/antiox11071266
29. Barrea L, Verde L, Savastano S, et al. Adherence to Mediterranean Diet: Any Association with NAFLD? *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7):1318. DOI:10.3390/antiox12071318
  30. Scragg J, Hallsworth K, Taylor G, et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000678. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000678
  31. Arora C, Malhotra A, Ranjan P, et al. Perceived barriers and facilitators for adherence to lifestyle prescription: Perspective of obese patients with non alcoholic fatty liver disease from north India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102138. DOI:10.1016/j.dsx.2021.05.011
  32. Freer CL, George ES, Tan SY, et al. Acceptability and perceptions of a 12-week telehealth exercise programme with dietary advice to increase plant-based protein in people with non-alcoholic fatty liver disease: a programme evaluation using mixed methods. *BMJ Open*. 2025;15(3):e086604. DOI:10.1136/bmjopen-2024-086604
  33. Hyde AM, Johnson E, Luig T, et al. Implementing a cirrhosis order set in a tertiary health-care system: a theory-informed formative evaluation. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):636. DOI:10.1186/s12913-023-09632-z
  34. Neilson LJ, Macdougall L, Lee PS, et al. Implementation of a care bundle improves the management of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(7):578-85. DOI:10.1136/flgastro-2020-101480
  35. Zeng MH, Shi QY, Xu L, Mi YQ. Establishment and validation of an adherence prediction system for lifestyle interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(10):1393-404. DOI:10.3748/wjg.v30.i10.1393
  36. Chisthi MM. Validation of adherence prediction system for lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(20):2629-62. DOI:10.3748/wjg.v30.i20.2629
  37. Liu CQ, Hu B. Scale offers the possibility of identifying adherence to lifestyle interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(25):3179-11. DOI:10.3748/wjg.v30.i25.3179
  38. Asquith E, Bould K, Catling JC, et al. Behaviour regulation and the role of mental health in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):306. DOI:10.1186/s12876-023-02941-x
  39. Kwon OY, Kim SU, Ahn SH, Jang Y. Self-Management and Associated Factors among Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):667. DOI:10.3390/ijerph20010667
  40. Funuyet-Salas J, Martín-Rodríguez A, Pérez-San-Gregorio MÁ, Romero-Gómez M. Influence of Psychological Biomarkers on Therapeutic Adherence by Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Moderated Mediation Model. *J Clin Med*. 2021;10(10):2208. DOI:10.3390/jcm10102208
  41. Cook NS, Nagar SH, Jain A, et al. Understanding Patient Preferences and Unmet Needs in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Insights from a Qualitative Online Bulletin Board Study. *Adv Ther*. 2019;36(2):478-91. DOI:10.1007/s12325-018-0856-0
  42. Draijer L, Voorhoeve M, Amsterdam Paediatric Obesity Collaboration, et al. Evaluation of the feasibility of screening for paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr*. 2022;111(12):2408-45. DOI:10.1111/apa.16502
  43. Alemany-Pagès M, Azul AM, Ramalho-Santos J. The use of comics to promote health awareness: A template using nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(3):e13642. DOI:10.1111/eci.13642
  44. Fu KY, Hsieh ML, Chen JA, Hsieh VC. Association between medication adherence and disease outcomes in patients with hepatitis B-related cirrhosis: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e059856. DOI:10.1136/bmjopen-2021-059856
  45. Polis S, Zang L, Mainali B, et al. Factors associated with medication adherence in patients living with cirrhosis. *J Clin Nurs*. 2016;25(1-2):204-12-2:204-12. DOI:10.1111/jocn.13083
  46. Hayward KL, Valery PC, Martin JH, et al. Medication beliefs predict medication adherence in ambulatory patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(40):7321-31. DOI:10.3748/wjg.v23.i40.7321
  47. Nakagawa C, Yokoyama S, Hosomi K. Association of Statin Adherence With the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nested Case-Control Study Using a Japanese Claims Database. *Ann Pharmacother*. 2023;57(6):637-45. DOI:10.1177/10600280221126971
  48. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000307. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000307

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.03.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Стеатозная болезнь печени: взгляд врача лучевой и ультразвуковой диагностики

А.В. Борсуков, Д.Ю. Шестакова✉

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В статье приведены данные консенсуса Делфи мировых научных сообществ по обсуждению новой номенклатуры стеатозной болезни печени, опубликованные летом 2023 г., европейские клинические рекомендации по ведению пациентов со стеатозной болезнью печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией 2024 г., мировые клинические рекомендации по использованию ультразвука в медицине и биологии по мультипараметрическому исследованию печени 2024 г. и данные с акцентом на особенности инструментальной диагностики в новых условиях с учетом особенностей здравоохранения в Российской Федерации (на основании результатов собственных исследований).

**Цель.** Оценить возможности комплексного применения инструментальных методов исследования для диагностики стеатозной болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией, на стадиях стеатоза, воспаления, фиброза.

**Материалы и методы.** Обследованы 549 пациентов – 252 (45,9%) мужчины, 297 (54,1%) женщин в возрасте от 18 до 78 лет. Критерий включения: наличие стеатоза печени по данным хотя бы одного метода визуализации (ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), оцененного ретроспективно, и как минимум один кардиометаболический критерий. В контрольную группу включены 278 пациентов без признаков стеатоза печени по данным инструментальных методов исследования, из них 144 (51,8%) мужчины, 40 (48,2%) женщины в возрасте от 18 до 68 лет. Все пациенты обследованы по единому диагностическому алгоритму, состоящему из 5 этапов: клинико-лабораторный, физикальное обследование, ультразвуковое исследование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме «Все тело», ретроспективный анализ исследований мультиспиральной компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии. Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием по шкале SAF выполнена 38 пациентам.

**Результаты.** Данные ультразвуковой стеатометрии и эластографии сдвиговой волной, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», а также мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости сопоставлены с мнениями экспертов и данными метаанализами. Обнаружен диссонанс между проектом российских клинических рекомендаций по неалкогольной жировой болезни печени 2022 г., где диагностический блок базируется на методиках, которые являлись основными 10–20 лет назад.

**Заключение.** В проекте российских клинических рекомендаций отсутствует достаточное количество данных об оптимизации оценки стеатоза печени с использованием современных методов визуализации. Предложена мультидисциплинарная дискуссия для выработки взвешенных, персонализированных, унифицированных диагностических подходов.

**Ключевые слова:** стеатоз печени, фиброз печени, лучевая диагностика, эластография, метаболический синдром, номенклатура

**Для цитирования:** Борсуков А.В., Шестакова Д.Ю. Стеатозная болезнь печени: взгляд врача лучевой и ультразвуковой диагностики. Consilium Medicum. 2025;27(5):296–304. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203167

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

В 2023 г. вышел новый документ, изменяющий клинические подходы к таким заболеваниям, как неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – МАЖБП (в настоящий момент утратившая силу терминология) [1]. Данная публикация основана на материалах консенсуса по новой номенклатуре «стеатозная болезнь печени» и подготовлена основными мировыми обществами (по методу Делфи, 264 участника из 56 стран). Применялся сложный многоступенчатый механизм поиска консенсуса по основным позициям, начиная от терминологии и заканчивая диагностическим алгоритмом. Революционность консенсуса 2023 г. такова, что взамен ранее применяемых терминов, связанных со стеатозом печени (НАЖБП, МАЖБП, алкогольная болезнь печени – АБП и др.), введен новый зонтичный термин *steatotic liver disease* (стеатозная болезнь печени – СБП), обобщающий и связывающий все заболевания печени, в основе которых лежит стеатоз (рис. 1).

При этом следует отметить, что российское научное сообщество не приняло термин СБП, сохранило понятие «жировая болезнь печени», несмотря на утверждение уче-

ных Америки и Европы о стигматизации пациентов наличием слова «жировой» в термине заболевания, ссылаясь на отсутствие «второго бытового обидного смысла», на недопустимость употребления слов, не соответствующих нормам современного русского литературного языка по данным Федерального закона №52 от 28 февраля 2023 г. и на большинство голосов (75%) среди участвующих врачей-специалистов терапевтов и гастроэнтерологов в онлайн голосовании [2]. Коллеги делают акцент на том, что термины «МАЖБП», «метаболически ассоциированный стеатогепатит» или «стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией (МАСГ)», принятые большинством участвующих в голосовании по внедрению новой номенклатуры, соответствуют применяемым ныне терминам НАЖБП и «неалкогольный стеатогепатит», что также вызывает ряд вопросов, учитывая критерии (включения и исключения) постановки этих диагнозов [3–5]. Более того, академик В.Т. Ивашкин призывает оставить термин НАЖБП в связи с тем, что врачи РФ используют коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра, которые также утверждены Всемирной организацией здравоохранения [2].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Шестакова Дарья Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Проблемной научно-исследовательской лаб. «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: daria@venidiktova.ru

Борсуков Алексей Васильевич – д-р мед. наук, проф., дир. Проблемной научно-исследовательской лаб. «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ, засл. деят. науки РФ

✉Daria Yu. Shestakova – Cand. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University. E-mail: daria@venidiktova.ru; ORCID: 0000-0001-5497-1476

Alexey V. Borsukov – D. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4047-7252

# Steatotic liver disease: radiological and ultrasound point of view

Alexey V. Borsukov, Daria Yu. Shestakova✉

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

## Abstract

**Background.** The article presents the data of the Delphi consensus of world scientific communities on the new nomenclature of steatotic liver disease discussion, published in the summer of 2023, European clinical guidelines for the management of patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction in 2024, World clinical guidelines for the use of ultrasound in medicine and biology for multiparametric liver examination in 2024 and data with an emphasis on the features of instrumental diagnostics in new conditions, taking into account the characteristics of healthcare in the Russian Federation (based on the results of our own research).

**Aim.** To assess the possibilities of the instrumental research methods integrated application for the diagnosis of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction at the stages of steatosis, inflammation, fibrosis.

**Materials and methods.** Five hundred forty nine patients were examined – 252 (45.9%) men, 297 (54.1%) women aged 18 to 78 years. Inclusion criteria: the presence of liver steatosis according to at least one imaging method (ultrasound, MDCT, MRI), assessed retrospectively and at least 1 cardiometabolic criterion. The control group included 278 patients without signs of liver steatosis according to instrumental research methods, including 144 (51.8%) men, 40 (48.2%) women aged 18 to 68 years. All patients were examined with a single diagnostic algorithm consisting of 5 stages: clinical and laboratory stage, physical examination, ultrasound, dual-energy X-ray absorptiometry in the “Whole Body” mode, retrospective analysis of MDCT and/or MRI studies. Liver biopsy with subsequent histological examination according to the SAF scale was performed in 38 patients.

**Results.** The data of ultrasound steatometry and shear wave elastography, dual-energy X-ray absorptiometry in the “Whole Body” mode, as well as MDCT of the abdominal organs are compared with expert opinions and meta-analyses. Dissonance was found between the draft Russian clinical guidelines for non-alcoholic fatty liver disease of 2022, where the diagnostic part is based on the methods that were the main ones 10–20 years ago.

**Conclusion.** The draft Russian clinical guidelines lack sufficient data on optimizing the assessment of liver steatosis using modern imaging methods. A multidisciplinary discussion is proposed to develop balanced, personalized, unified diagnostic approaches.

**Keywords:** liver steatosis, liver fibrosis, radiology, elastography, metabolic syndrome, nomenclature

**For citation:** Borsukov AV, Shestakova DYU. Steatotic liver disease: radiological and ultrasound point of view. Consilium Medicum. 2025;27(5):296–304. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203167

Важными являются учет и стандартизация кардиометаболических критериев при формировании диагноза СБП [1, 6, 7].

Интересным звеном новой номенклатуры является предлагаемый диагностический алгоритм у пациентов со СБП (рис. 2).

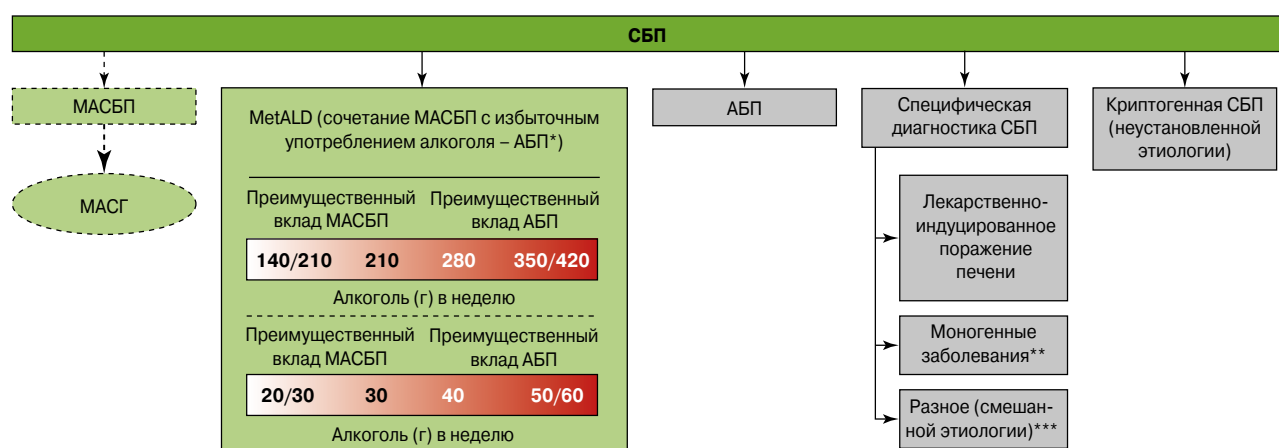
Именно на данном алгоритме и основана острая необходимость написания представленной статьи. Как следует из этого алгоритма, СБП формулируется по данным методов визуализации или биопсии печени. Для нас, врачей лучевой и ультразвуковой диагностики, применяющих в своей работе различные модальности, этот этап и представляется самым актуальным. Подробного рассмотрения в оригинальной публикации в журнале «Hepatology» вопросов визуализации и биопсии не приводится, так как по умолчанию здесь никаких значимых изменений не произошло.

На вебинаре от 11 сентября 2023 г. ведущие эксперты-гастроэнтерологи Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению печени В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская обсудили новую номенклатуру «жировая болезнь печени», возможные вариации ее использования в нашей стране и ответили на вопросы докторов по новой версии проекта общероссийских рекомендаций/предложений по НАЖБП 2022 г. В 2024 г. на заседании Научно-практического совета Минздрава России утверждены клинические рекомендации по НАЖБП [8]. В данном документе имеется раздел, посвященный диагностическим исследованиям (п. 2.4).

В п. 2.4 «Инструментальные диагностические исследования» приведена рекомендация: «Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с НАЖБП с целью

**Рис. 1. СБП (номенклатура, предложенная консенсусом Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Латиноамериканской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по исследованию печени).**

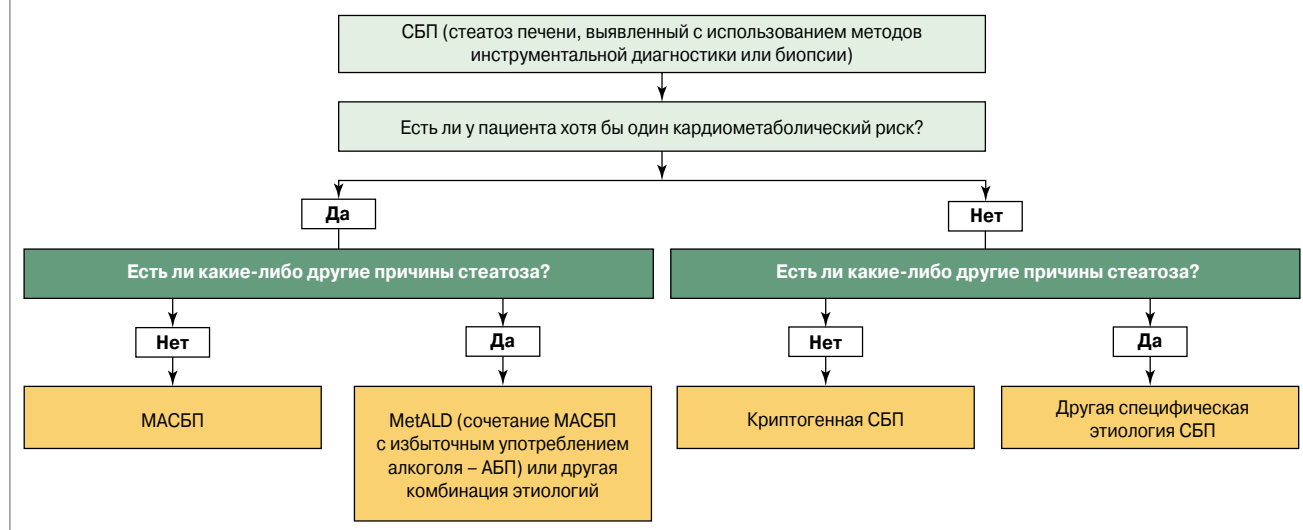
Структура и цветовая гамма оригинального изображения сохранены [1], перевод авторов.



\*Еженедельный прием алкоголя 140–350 г для женщин, 210–420 г для мужчин; средний ежедневный прием алкоголя 20–50 г для женщин, 30–60 г для мужчин; \*\*дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, гипобеталипопротеинемия, врожденные нарушения метаболизма; \*\*\*вирус гепатита С, нарушение питания, целиакия.

**Рис. 2. Диагностический алгоритм СБП.**

Структура и цветовая гамма оригинального изображения сохранены [1], перевод авторов.



определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, диагностики портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки), исключения очаговых образований печени. Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5). Комментарий: Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать: диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры; нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхосигнала.

Также рекомендуется проведение биопсии печени у пациентов с подозрением на НАЖБП с целью определения количественного содержания жира в гепатоцитах (%) в комплексе с оценкой других характеристик гистологического препарата (воспаление, фиброз) в случаях, когда другие методы диагностики не дают исчерпывающего ответа. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Итогом п. 2.4 относительно инструментальных методов диагностики и биопсии являются решения:

1. «Рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) пациентам с подозрением на НАЖБП как инструмента первой линии для выявления стеатоза в клинической практике».
2. «Рекомендована оценка параметра контролируемого затухания (Controlled Attenuation Parameter – CAP) ультразвука в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени, а также его количественной оценки пациентам с подозрением на НАЖБП в специализированных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) при доступности данного метода».
3. «Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (с определением фракции жира в печени – MPT-PDFF) в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени, а также его количественной оценки пациентам с подозрением на НАЖБП в специализированных ЛПУ при доступности указанного метода».
4. «Рекомендовано проведение биопсии печени (чрескожной пункционной или лапароскопической) пациентам с НАЖБП и подозрением на неалкогольный стеатогепатит с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала биопсии печени с целью определения признаков воспаления (стеатоз, баллонная дистрофия, лобулярное воспаление), а также в диагностически неясных случаях».

5. «Рекомендовано применение неинвазивных незапатентованных тестов NFS (NAFLD Fibrosis Score – оценка фиброза при НАЖБП) и FIB-4 (Fibrosis-4 index – индекс фиброза-4) пациентам с НАЖБП с целью исключения выраженного фиброза и цирроза в широкой клинической практике. Рекомендовано применение таких неинвазивных запатентованных тестов, как FibroTest®, пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза при доступности данного метода».

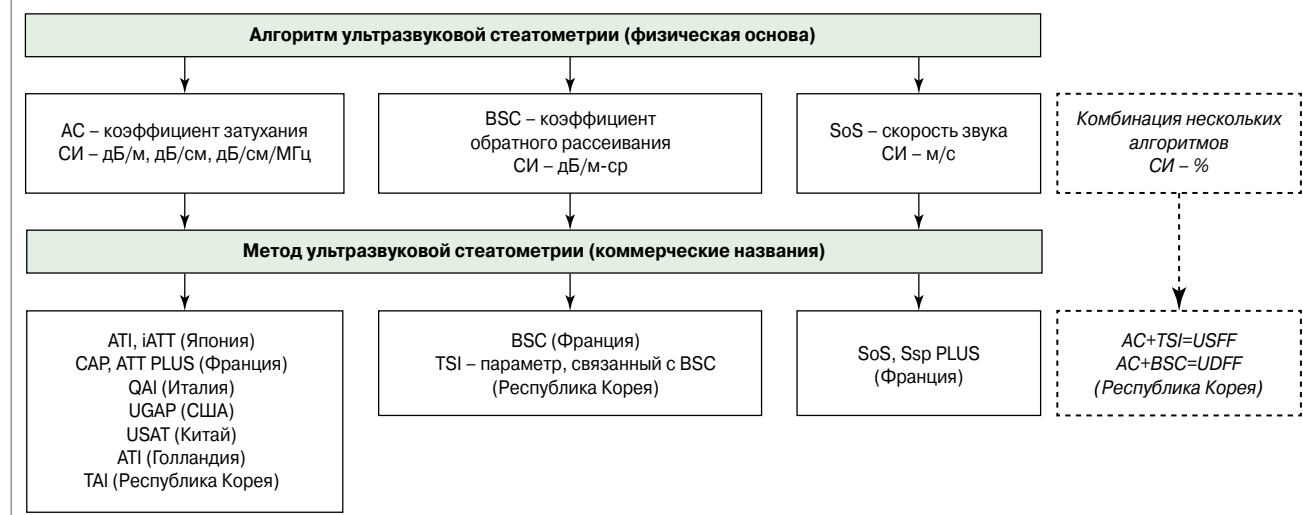
6. «Рекомендовано проведение транзиентной эластографии печени пациентам с НАЖБП с целью оценки стадии фиброза и исключения выраженного фиброза/цирроза печени в специализированных ЛПУ при доступности указанного метода».

7. «Рекомендовано пациентам с НАЖБП с целью оценки жесткости ткани печени применять эластометрию печени в рамках ультразвукового исследования (ультразвуковая эластометрия сдвиговой волной) при недоступности транзиентной эластографии».

8. «Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с НАЖБП при выраженном фиброзе/циррозе печени с целью определения признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка, признаки портальной гастропатии)».

Рассмотрим более подробно указанные утверждения с позиции врача ультразвуковой и лучевой диагностики (владеющего методами мультипараметрического УЗИ, классической рентгенологии, мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ, магнитно-резонансной томографии – МРТ, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – ДРА, а зачастую еще выполняющего минимально инвазивные вмешательства – в том числе биопсии – под контролем методов визуализации).

**Ультразвуковая диагностика.** В предложениях по этой методике в п. 2.4 указан метод оценки стеатоза, основанный на качественной его оценке в стандартном серошкальном В-режиме. Этот режим дает самые низкие позиции информативности методики с учетом его субъективности, оператор-, аппарато- и пациентозависимых факторов [9, 10]. Уже более 10 лет существует полуколичественная оценка стеатоза, основанная на оценке гепаторенального индекса у пациентов без нефропатий [11, 12], а в мировых рекомендациях делается акцент на более точный и современный метод оценки стеатоза печени, основанный на количественном анализе паренхимы. В настоящий момент существует три алгоритма для оценки жира в печени, превосходящие В-режим по надежности (рис. 3).

**Рис. 3. Технологии и методы количественной ультразвуковой стеатометрии.**

1. Оценка контролируемого параметра затухания (controlled attenuation parameter – CAP) имеется во французском ультразвуковом оборудовании Fibroscan с 2010 г. и основана на оценке коэффициента затухания (AC) [13]. По данным мировых рекомендаций Сообщества использования ультразвука в медицине и биологии 2024 г. этот метод не может быть использован у пациентов с метаболически ассоциированной дисфункцией в связи с низкой специфичностью. Усовершенствованная методика SMART-CAP позволяет делать несколько последовательных измерений с автоматическим исключением неподходящих, однако все еще не имеет визуального выбора зоны интереса в В-режиме и имеет низкую точность по сравнению с MR-PDFF. Кроме того, в настоящий момент возможно использовать лишь один валидированный показатель коэффициента 288 дБ/м для констатации факта наличия стеатоза печени. FAST Score, сочетающий в себе оценку CAP, жесткости печени и уровень аспаратаминотрансферазы, предлагается для включения в клинические рекомендации для выделения пациентов в группу риска по развитию МАСГ.

В общероссийских клинических рекомендациях по НАЖБП 2024 г. приведено утверждение: «Рекомендована оценка параметра контролируемого затухания (Controlled Attenuation Parameter – CAP) ультразвука в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени». В комментариях приводится метаанализ по аппарату Fibroscan фирмы Echosense (Франция) с методикой CAP, однако не учтены современные общемировые рекомендации по эластографии 2018 г., где приводится более современная методика оценки с возможностью получения количественных значений одновременно с ультразвуковым изображением в режиме реального времени [8].

2. Оценка AC ультразвуковой волны под названием ATI (attenuation imaging) с наличием визуализации органа в В-режиме по данным разных научных исследований (с гистологическим исследованием печени или MR-PDFF в качестве референтных методов) признана методикой, предлагающей хорошие и отличные показатели диагностической точности у пациентов со стеатозом печени [14, 15]. Причем при сравнительной оценке ATI с CAP рядом научных групп первый значительно выигрывает. В случае ATI уже есть конкретные рекомендации по стандартизации ключевых аспектов измерения количественного показателя, размеров и расположения региона интереса, количества измерений и т.д.

3. Оценка коэффициента обратного рассеивания (BSC) – относительно новая методика, использовавшаяся ранее для полуколичественной оценки стеатоза печени (при определении гепаторенального индекса), показывая отличные диагностические результаты в комбинации с ATI [16].

4. Оценка скорости звука (SoS). Нормальная SoS в печени в среднем составляет 1570 м/с, в печени с повышенным содержанием жира в гепатоцитах этот показатель, соответственно, уменьшается. В настоящее время предложен показатель 1555 м/с для утверждения наличия стеатоза печени (уже с учетом погрешности влияния поверхностных тканей – жировой клетчатки, мышц – на прохождение ультразвука).

Более того, в настоящее время на рынке ультразвукового оборудования есть фирмы, предлагающие в рамках одного метода исследования (combi-elasto, «печеночный протокол», др.) оценивать не только стеатоз и фиброз, но еще и воспалительную активность – как в полуколичественном, так и количественном формате.

В российских рекомендациях 2024 г. имеется информационный блок по диагностике фиброза печени, подробно рассмотрены вопросы лабораторной диагностики фиброза, однако для врачей ультразвуковой и лучевой диагностики наиболее важным является выбор методики инструментальной оценки фиброза печени. Проектом предлагается методика транзистентной эластографии (ТЕ), а методика эластографии сдвиговой волной (SWE) крайне мала: «при недоступности транзистентной эластографии», несмотря на наличие огромного количества работ, подтверждающих эффективность метода, еще с 2012 г. Так, например, европейские клинические рекомендации по СБП, ассоциированной с метаболической дисфункцией (МАСБП), 2024 г. уже предлагают у пациентов с кардиометаболическими рисками или признаками СБП вместо вибрационно-контролируемой транзистентной эластографии (VCTE) использовать МР-эластографию или ультразвуковую SWE для оценки риска развития прогрессирующего фиброза печени и неблагоприятных исходов, обусловленных патологией печени.

**Мультиспиральная компьютерная томография.** МСКТ позволяет количественно оценить выраженность стеатоза печени благодаря измерению плотности органа в единицах Хаунсфилда (HU). Здоровая печень имеет плотность около 50–65 HU, тогда как при стеатозе плотность снижается до 40 HU и ниже, что можно определить не только количественно, но и с использованием цветовых карт. Важно отметить, что МСКТ предоставляет возможность выявления стеатоза даже на ранних стадиях, когда симптомы еще от-

сутствуют [17]. За счет наличия ионизирующего излучения использование МСКТ для выявления диффузной патологии печени возможно либо ретроспективно, либо при назначении исследования пациенту врачом-клиницистом по основному заболеванию, но никак не с целью диагностики СБП.

*Магнитно-резонансная томография* [18].

1. Общеизвестно, что МРТ является «золотым» неинвазивным стандартом количественной оценки жира (по значению протонной плотности фракции жира – метод MR-PDFF), который основан на оценке разницы частот резонанса между протонами воды и жира в фазе и противофазе.
2. МР-спектроскопия позволяет напрямую измерить интенсивность сигнала от протонов воды и жира.
3. Также возможна оценка по мульти-эхо-последовательностям с коррекцией по T2\* и спектральному моделированию жира.
4. МР-эластография позволяет качественно и количественно оценить фиброз печени на всех стадиях – оценка жесткости органа производится в кПа.
5. Комбинированные программы мультиспараметрического МР-исследования печени (такие как LiverMultiScan) доступны на томографах с магнитным полем более 1,5 Тл и позволяют оценивать последовательности T2\*, cT1 (скорректированные по уровню железа) и PDFF с последующим составлением количественных карт, которые коррелируют с гистологически подтвержденными уровнями железа, воспалительной активности, фиброза и жира.
6. Программное обеспечение в свободном доступе (например, MRQuantIF) позволяет оценить содержание железа и жира в печени (методика с двойным градиентным эхо в фазу и противофазу – методика IP/OR).

В настоящий период аппаратами МРТ оснащено не менее 80% медицинских организаций в городах областного значения и не менее 90% частных медицинских организаций. Так, например, в г. Смоленске в государственных медицинских организациях установлено 8 аппаратов МРТ, из них с напряжением магнитного поля 1 Тл и выше – 6 аппаратов; в частных медицинских организациях соответственно – 7 и 5 аппаратов МРТ. Средняя стоимость исследования органов брюшной полости (с включением в исследование печени с оценкой стеатоза печени) составляет 6200 руб. Поэтому утверждение авторов проекта российских клинических рекомендаций, не рекомендуящее МРТ для оценки стеатоза печени из-за «ограничения доступности и высокой стоимости», уже не в полной мере актуально [8]. Уже привычной стала практика внедрения новой диагностической методики, обоснованной общероссийскими рекомендациями, которая включает в себя дорожную карту перевода платного исследования в систему обязательного медицинского страхования, как, например, произошло с эластографией печени. С 2006 г. данный метод оценки жесткости печени (в рамках диагностики вирусных гепатитов) являлся доступным исключительно в рамках платных услуг; после научное сообщество включило метод в оценку фиброза при всех диффузных изменениях печени, а в настоящий момент эту услугу возможно получить по системе обязательного медицинского страхования. В случае с МР-диагностикой стеатоза печени включение высокоинформативной методики в систему обязательного медицинского страхования будет значительно замедлено в случае ее отсутствия в российских рекомендациях по СБП, хотя опыт российского научного радиологического сообщества говорит об обратном.

*Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.* Различие между подкожной (ПЖТ) и висцеральной жировой тканью (ВЖТ) имеет важное значение, поскольку висцеральная жировая ткань ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. ДРА в режиме «Все тело» предлагает точную и информативную

рентгеновскую методику оценки структуры абдоминального ожирения с минимальной лучевой нагрузкой, что позволяет провести более детальный анализ состояния пациента [19]. Определение индекса массы тела (ИМТ), индекса массы жира (ИМЖ), а также структуры абдоминального ожирения (соотношения ПЖТ и ВЖТ) позволяет врачам более точно и объективно обследовать пациентов со СБП. Высокое содержание висцеральной жировой ткани является маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Соответственно, полученная информация может использоваться для разработки индивидуализированных планов лечения и профилактики, направленных на снижение этого риска.

*Биопсия.* Авторы статьи согласны с данными мировых рекомендаций 2024 г. по определению стеатоза и фиброза печени в том, что биопсия печени для комплексной оценки стеатоза, воспаления и фиброза остается стандартным референтным методом, однако такие ее характеристики, как инвазивность, возможность возникновения осложнения, высокая операторозависимость при интерпретации микропрепаратов, низкая репрезентативность при неоднородном поражении печени, ультимативно низкая комплаентность пациентов, должны быть учтены при выборе метода для конкретного клинического случая. Вместе с тем использование гистологического исследования исключительно с целью оценки стеатоза вовсе неприемлемо с этической точки зрения с учетом огромного числа пациентов с МАСБП, тем более что количество жира в печени может уменьшаться на фоне лечения, что требует периодической оценки эффективности применяемой терапии [20].

Резюмируя актуальность темы, отметим, что имеется диссонанс между предлагаемым российскими рекомендациями по НАЖБП 2024 г. узким спектром диагностических методов и данными последних мировых рекомендаций по эластографии и стеатометрии печени, которые говорят о дополнительных современных высокотехнологичных и специфичных методах. В данной статье мы привели собственные данные по пятилетнему опыту работы с СБП и обоснование наиболее приемлемого алгоритма обследования пациентов.

**Цель исследования** – оценить возможности комплексного применения инструментальных методов исследования для диагностики МАСБП на стадиях стеатоза, воспаления, фиброза.

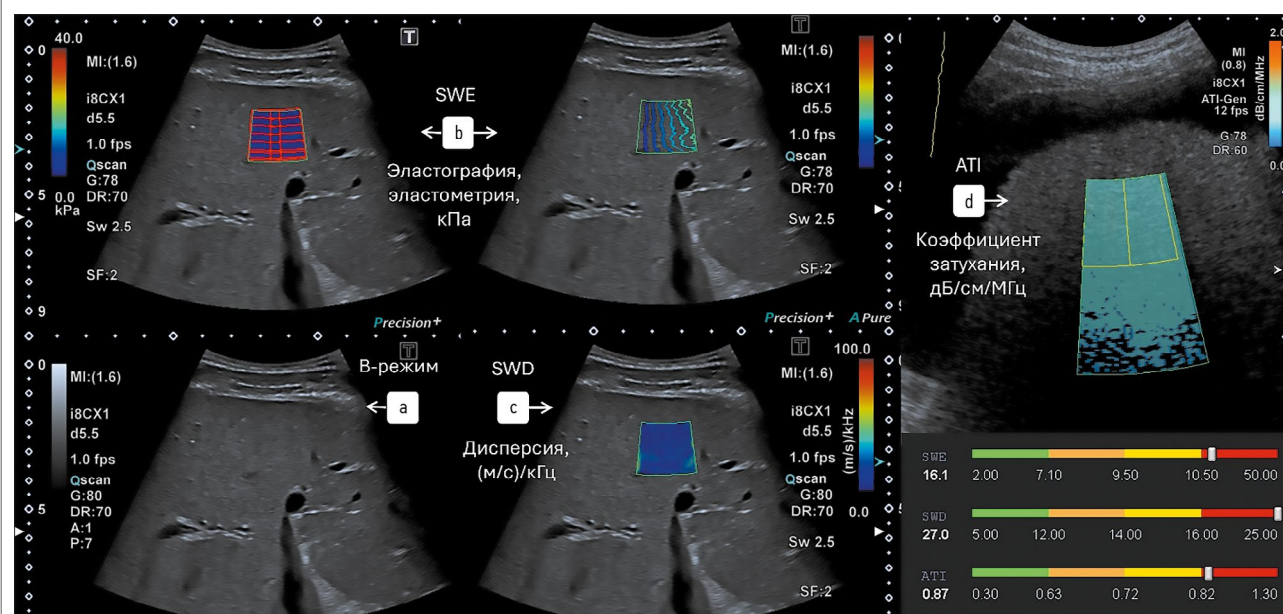
## Материалы и методы

На клинической базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ (ОГБУЗ «Клиническая больница №1») в период 2019–2023 гг. проведено исследование с участием 549 пациентов многопрофильного стационара (отделения: гастроэнтерологическое, хирургическое, пульмонологическое, неврологическое, приемное), из них 252 (45,9%) мужчины, 297 (54,1%) женщин в возрасте от 18 до 78 лет, европеоидной расы. Критерий включения: наличие стеатоза печени по данным хотя бы одного метода визуализации (УЗИ, МСКТ, МРТ), оцененного ретроспективно, и как минимум один кардиометаболический критерий. Критерии исключения: избыточное употребление алкоголя, специфическая или криптогенная этиология СБП.

В контрольную группу включены пациенты многопрофильного стационара (n=278) без признаков стеатоза печени по данным инструментальных методов исследования, из них 144 (51,8%) мужчины, 40 (48,2%) женщин в возрасте от 18 до 68 лет, европеоидной расы. Контрольная группа в полном составе проходила этапы обследования с последующей проверкой гипотезы об отсутствии у них СБП. Всеми пациентами подписаны информированные согласия, исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол №23 от 12.03.2019.

**Рис. 4. Оптимальный ультразвуковой комплекс мультипараметрического исследования для пациентов со СБП с количественной оценкой диффузных изменений печени:**

*a* – оценка в В-режиме; *b* – эластография, эластометрия – оценка жесткости; *c* – режим дисперсии – оценка воспалительной активности; *d* – оценка АС ультразвуковой волны – оценка стеатоза печени.



- I этап (клинико-лабораторный). Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, ответов на опросники (CAGE, AUDIT), общие анализы крови и мочи, анализ крови на вирусные гепатиты, биохимический анализ крови, липидограмма, С-реактивный белок.
- II этап. Физикальное обследование пациента с измерением объема талии – ОТ (см), окружности бедер – ОБ (см), вычислением соотношения ОТ/ОБ, определение уровня артериального давления (мм рт. ст.).
- III этап. УЗИ выполнено на оборудовании разных фирм-производителей и разного уровня экспертности для снижения уровня субъективизма за счет аппаратозависимых факторов: БИОСС Ангиодин-Соно/П-Ультра (Россия), конвексный датчик 3,5 МГц, Mindray Resona 7 (Китай), конвексный датчик 5 МГц, Canon Aplio i800 (Япония), конвексный датчик 3,5 МГц, Fujifilm Arietta 850 (Япония), конвексный датчик 3,5 МГц, и TELEMED, MLS (Литва), конвексный датчик 3,5 МГц; исследование печени в В-режиме, оценка гепаторенального индекса, ультразвуковая оценка АС ультразвуковой волны (дБ/см) в печени (количественная ультразвуковая стеатометрия) с последующим определением выраженности стеатоза печени (S0 – стеатоз отсутствует; S1 – минимально выраженный стеатоз; S2 – умеренно выраженный стеатоз; S3 – максимально выраженный стеатоз); двумерная ультразвуковая эластография сдвиговых волн (2D-SWE) печени с определением жесткости (кПа) и последующим соотношением со стадиями фиброза печени по шкале METAVIR (F0–F4, где F0 оценивался как отсутствие фиброза, F1 – клинически незначимый фиброз, F2 – клинически значимый фиброз печени, F3 – выраженный фиброз печени, F4 – цирроз печени); интерпретация данных по «правилу четырех».
- IV этап. ДРА в режиме «Все тело», оборудование Stratos DR (Франция) с оценкой показателей: общая масса тела (кг), ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), ИМЖ (кг/м<sup>2</sup>), скорость метаболизма (ккал/день), общее количество жировой ткани (%), процентное соотношение жира в андройдной и гиноидной областях, площадь ВЖТ и ПЖТ (см<sup>2</sup>), их масса (кг), объем (см<sup>3</sup>), соотношение ПЖТ и ВЖТ (структура абдоминального ожирения). Технические

характеристики исследования: разрешение по осям X и Y – 2 мм, напряжение 90 кВ, сила тока 0,1 мА, скорость движения – 280 мм/с.

- V этап. Ретроспективный анализ исследований МСКТ и/или МРТ, выполненных по назначению лечащего врача по основному заболеванию или предоставленным пациентом. Во всех исследованиях МСКТ дополнительно при мультипланарной реконструкции выполнено цветовое картирование. Все данные МРТ дополнительно проанализированы в программе MRQuantif.

Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием по шкале SAF пациентам с учетом инвазивности процедуры, низкой комплаентности пациентов, возможности возникновения осложнений, превышения размера потенциального риска над потенциальной пользой проведена у части пациентов (n=38).

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2017. Уровень значимости  $p < 0,05$ . Данные отражены в формате: среднее  $\pm$  стандартное отклонение для непрерывных переменных и как частоты для категориальных переменных. Различия в описательных характеристиках между пациентами сравнивались с использованием независимого t-критерия, критерия Манна-Уитни или критерия хи-квадрат для непрерывных и категориальных переменных. Исследованы различия в параметрах: ОТ/ОБ, ИМЖ, процент жировой массы, соотношение андройдной и гиноидной жировой массы, АС ультразвуковой волны в тканях, жесткость печени по данным ультразвуковой эластографии, воспалительная активность по данным УЗИ, параметры печеночной ткани по данным МРТ, МСКТ.

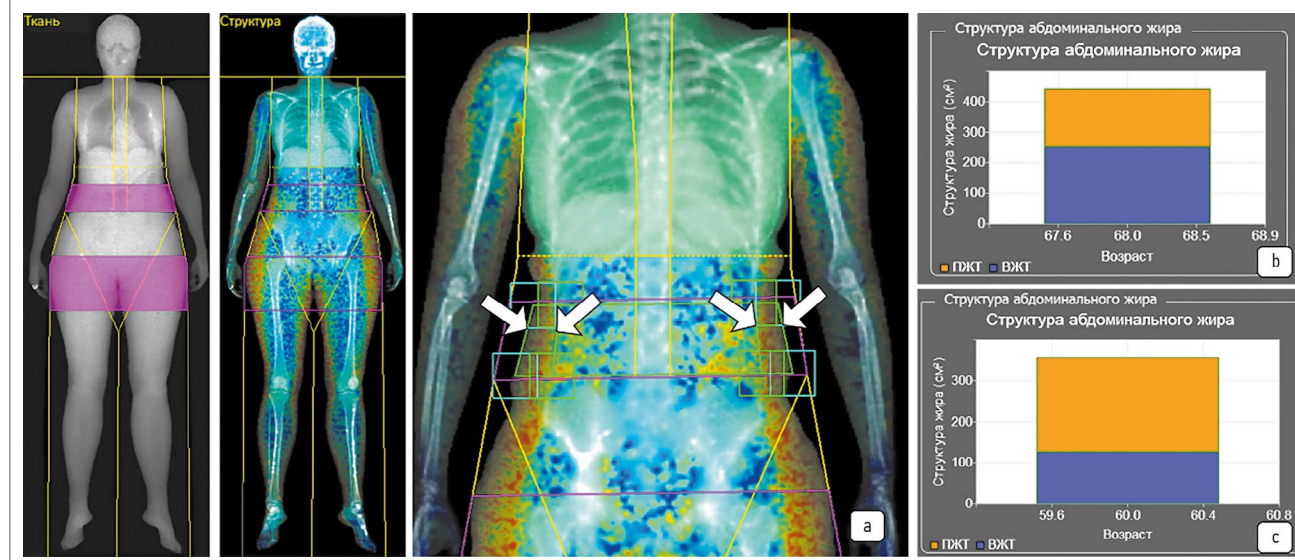
## Результаты

У части пациентов (n=84; 15,3%) с нормальной массой жира по данным ДРА в режиме «Все тело» выявлен стеатоз печени 1-й степени (2,2–2,49 дБ/см).

Из 252 мужчин исследуемой группы у 231 (89,2%) по данным количественной ультразвуковой стеатометрии обнаружен стеатоз печени. Из 297 женщин основной исследуемой группы у 273 (49,7%) по данным количественной ультразвуковой стеатометрии обнаружен стеатоз печени.

**Рис. 5. Оценка структуры абдоминального жира при ДРА в режиме «Все тело»:**

*a* – стрелками указаны корректные трапециевидные боксы (зеленого цвета) ручной разметки ПЖТ; *b* – структура абдоминального жира (см<sup>2</sup>) с преобладанием ВЖТ; *c* – структура абдоминального жира (см<sup>2</sup>) с преобладанием ПЖТ.



Таким образом, комплексное УЗИ оказалось более чувствительно по сравнению с УЗИ в В-режиме изолированно.

По данным биохимического анализа крови у 106 (21%) пациентов основной исследуемой группы обнаружено повышение уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) выше пороговых значений, что позволяет отнести этих пациентов в группу на стадии стеатогепатита.

По данным двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной у 41 (8,1%) пациента выявлен фиброз печени F1-F2, у 29 (5,75%) пациентов – фиброз печени F3, у 11 (2,2%) пациентов – цирроз печени.

Предлагаемый вариант оптимального комплекса мультипараметрического исследования для пациентов со СБП с количественной оценкой стеатоза, воспаления и фиброза представлен на рис. 4 (не зависит от коммерческого названия и фирмы-производителя в случае наличия возможности комплексной оценки всех клинко-морфологических форм СБП).

Толщина висцеральной жировой ткани (мм), оцененная при использовании ДРА в режиме «Все тело», имеет прямую пропорциональную связь со степенью стеатоза печени по данным количественной ультразвуковой стеатометрии.

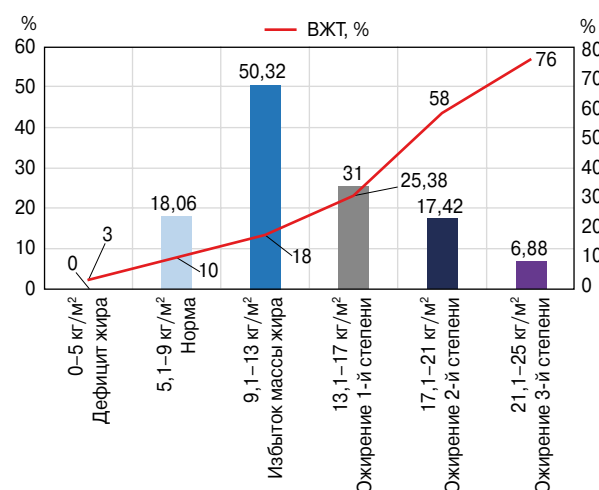
Методика ручной разметки жировой ткани после автоматического оконтуривания для корректного расчета структуры абдоминального жира при выполнении ДРА в режиме «Все тело» принципиальна для получения более точных результатов и представлена на рис. 5.

Распределение пациентов исследуемой группы с учетом ИМЖ и доли висцерального жира в структуре абдоминального жира представлено на рис. 6.

Так, доля ВЖТ увеличивается с ростом ИМЖ, преимущественно у пациентов мужского пола, исключение составили женщины в возрасте старше 42 лет.

Итого из 549 (100%) пациентов со стеатозом печени по данным методов визуализации (в том числе качественной оценки) у 504 (91,8%) количественно подтвердилось наличие стеатоза печени, из них у 465 (84,7%) пациентов обнаружены избыточная масса жира или ожирение (67%). У 298 (54,2%) пациентов площадь ВЖТ превышала ПЖТ, что позволяет отнести этих пациентов в группу высокого риска развития осложнения коморбидной патологии.

Таким образом, при использовании комплексного диагностического алгоритма в ряде случаев возможна оценка выраженности стеатоза печени (определение ее степени) от наименьшего к большему – от S1 до S3 (табл. 1).

**Рис. 6. Распределение пациентов исследуемой группы с учетом ИМЖ и доли висцеральной жировой ткани в общей структуре абдоминального жира.**

## Обсуждение

Обсуждение полученных данных мы соотносим с клиническими рекомендациями по НАЖБП 2024 г., разделом по инструментальной диагностике.

В п. 2.4 «Инструментальные диагностические исследования» приведено: «Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с НАЖБП с целью определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, диагностики портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки), исключения очаговых образований печени, оценки проходимости сосудов печени». Мы не согласны с достаточностью и полноценностью метода, так как признаки имеют качественный характер, что усиливает операторозависимость методики и значительно снижает информативность (чувствительность – 36–75%, специфичность – 25–74%) в зависимости от таких характеристик, как опыт, активность работы с пациентом, наличие квалификационной категории и т.д. В настоящее время В-режим может быть базовым (отдельно не самостоятельным в диа-

**Таблица 1. Инструментальные диагностические признаки СБП**

| Метод исследования                                                       | СБП                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ультразвуковой гепаторенальный индекс                                    | >1,49 (SI–SII)                                                                         |
|                                                                          | >2,23 (SIII)                                                                           |
| Количественная ультразвуковая стеатометрия печени с оценкой АС (дБ/см)   | 2,2–2,49 (SI)                                                                          |
|                                                                          | 2,5–3,19 (SII)                                                                         |
|                                                                          | >3,2 (SIII)                                                                            |
| Двумерная ультразвуковая эластография сдвиговых волн печени 2D-SWE (кПа) | <7,0 (FO–FI)                                                                           |
|                                                                          | 7,1–8,0 (FII)                                                                          |
|                                                                          | 8,0–10,1 (FIII)                                                                        |
|                                                                          | >10,1–11,7 (FIV)                                                                       |
| ДРА в режиме «Все тело»                                                  | Есть изменения в структуре абдоминального жира (преобладание висцерального компонента) |
| МСКТ (плотность, HU)                                                     | Нативное исследование <40                                                              |
| МСКТ цветовое картирование                                               | Желтое цветовое картирование (SI)                                                      |
|                                                                          | Синее цветовое картирование (SII–SIII)                                                 |
| MP-методика IP/OR                                                        | Инверсия MP-сигнала от паренхимы печени в противофазу (SI–SIII)                        |
| MP-спектроскопия                                                         | PME (фосфомоноэфир)/PDE (фосфодиэфир)                                                  |
| MR-PDFF                                                                  | До 0,06±0,02 (SI–SIII)                                                                 |
|                                                                          | 6,4–8,9% (SI)                                                                          |
|                                                                          | 15–17,4% (SII)                                                                         |
|                                                                          | >22,1% (SIII)                                                                          |

Примечание. Установленные оптимизированные пороговые значения показателей количественной ультразвуковой стеатометрии печени определены в рамках выполненной диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Д.Ю. Венидиктовой (2022 г.).

гностике стеатоза печени) методом, а количественная ультразвуковая стеатометрия с оценкой АС ультразвуковой волны – методом 1-й линии. Методика CAP имеет большой недостаток – отсутствие одновременной визуализации зоны интереса в В-режиме, что не позволяет соблюсти все правила для корректной количественной оценки. На современном этапе более 5 фирм-производителей ультразвукового оборудования имеют программное обеспечение, позволяющее измерить АС ультразвуковой волны с параллельным определением региона интереса в режиме серой шкалы и часто с возможностью проведения эластометрии сдвиговой волной для оценки фиброза печени и методикой анализа воспалительной активности. Существует целый ряд мировых рекомендаций по эластографии печени, где большой информативный блок посвящен стеатозу печени. Если в рекомендациях 2013–2015 гг. стеатоз печени упоминается как фактор, влияющий на диагностическую эффективность метода эластографии только в диагностике фиброза, то рекомендации 2017 г. (европейские) и 2018 г. (мировые) уже четко указывают на дифференциацию применения эластографии при НАЖБП и АБП, разделяя диагностику стеатоза и стеатогепатита. Да, мировые эксперты в методах визуализации также осторожны в оценке методики определения АС ультразвуковой волны в тканях с позиции доказательной медицины, но одновременно с этим четко приводится вектор программы эластографии от транзитной (TE) к эластографии сдвиговой волной (SWE). Если о транзитной эластографии много сказано в рекомендациях 2014–2015 гг., то в рекомендациях 2017–2018 гг. доля упоминания транзитной эластографии (TE) значительно меньше.

Настоящий прорыв случился в опубликованных консенсусах экспертов 2020 и 2022 г., где метод SWE обсуждается как безальтернативный для диагностики фиброза печени, а о транзитной эластографии (TE) говорится исключительно в историческом аспекте, без описания применимости методики. В последних документах, касающихся СБП, максимум внимания отдано методике количественной стеатометрии с оценкой АС ультразвуковой волны в дБ/см/МГц.

Таким образом, виден четкий диссонанс между современными и российскими клиническими рекомендациями по НАЖБП 2024 г., где диагностический блок базируется на методиках, которые являлись основными 10–20 лет назад. Новые методики упоминаются, но не рекомендуются, основываясь на единичных метаанализах. Нет ссылок на мировые рекомендации по эластографии и стеатометрии печени 2017–2024 гг. Этот факт будет поддерживать междисциплинарный диссонанс и недопонимание между специалистами клинического профиля и врачами ультразвуковой и лучевой диагностики. Данную тенденцию необходимо преодолевать для повышения скорости и качества обследования пациентов с СБП.

## Заключение

Современные подходы к диагностике стеатозной болезни печени требуют комплексного междисциплинарного взаимодействия и включения специалистов ультразвуковой и лучевой диагностики в разработку российских клинических рекомендаций. Важным шагом в этом направлении является проведение междисциплинарных круглых столов для обсуждения инструментальных методов диагностики, что позволит объединить научные данные и повысить их клиническую значимость. Кроме того, публикация серии научных статей, посвященных современным методам визуализации в гепатологии и гастроэнтерологии, в ведущих российских клинических журналах будет способствовать распространению актуальных знаний среди специалистов. Существенным шагом также является выделение отдельной секции «клиницист – врач ультразвуковой и лучевой диагностики» в рамках российских научных конференций и мероприятий Российской гастроэнтерологической ассоциации, что позволит более детально обсудить отечественные рекомендации по стеатозной болезни печени. При разработке и утверждении этих рекомендаций необходимо учитывать данные европейских и мировых сообществ, чтобы обеспечить соответствие передовым стандартам инструментальной диагностики.

С научной точки зрения метод количественной ультразвуковой стеатометрии, основанный на оценке АС ультразвуковой волны в тканях в дБ/см/МГц, на сегодняшний день является основным методом скрининга и мониторинга СБП, обладая высокой чувствительностью (85,8%), специфичностью (73,6%) и точностью (80,5%). В условиях отсутствия данной методики в медицинской организации альтернативой биопсии печени может служить метод МРТ, который позволяет детально визуализировать жировые изменения в печени. Для диагностики и мониторинга пациентов с МАСБП оптимальным методом является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме «Все тело», позволяющая объективно оценивать кардио-метаболические параметры, такие как ИМТ. В то же время гистологическое исследование биоптата печени при стеатозной болезни печени сопряжено с рядом сложностей, включая низкий уровень комплаентности пациентов, операторозависимость, ограниченный объем получаемой ткани, высокую стоимость процедуры и риск осложнений. В связи с этим принятие решения о проведении биопсии требует врачебного обоснования в рамках консилиума с обязательным участием специалистов ультразвуковой и лучевой диагностики, которые могут предложить неинвазивные методы, сопоставимые по информативности с гистологическим исследованием в конкретном клиническом случае.

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (протокол №23 от 12.03.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee Smolensk State Medical University (Minutes No. 23 dated 12.03.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

## Литература/References

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
2. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44 [Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Fatty liver disease: new nomenclature and its adaptation in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2024;34(2):35-44 (in Russian)].
3. Bianco C, Romeo S, Petta S, et al. MAFLD vs NAFLD: Let the contest begin! *Liver Int*. 2020;40(9):2079-81.
4. Lin SU, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020;40(9):2082-9.
5. Вендиктова Д.Ю., Боруков А.В. Инструментальные особенности дифференциальной диагностики метаболически ассоциированной и неалкогольной жировой болезни печени. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):209-17 [Venidiktova DY, Borsukov AV. Instrumental features of differential diagnostics of metabolically associated and non-alcoholic fatty liver diseases. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):209-17 (in Russian)].
6. Oh JH, Jun DW. Clinical impact of five cardiometabolic risk factors in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Insights into regional and ethnic differences. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(2):168.
7. Geurtsen ML, Santos S, Felix JF, et al. Liver fat and cardiometabolic risk factors among school-age children. *Hepatology*. 2020;72(1):119-29.
8. Российское общество по изучению печени, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, Российская ассоциация эндокринологов, Российское научное медицинское общество терапевтов, Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Национальное общество профилактической кардиологии. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2024; с. 144 [Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease. Moscow, 2024; p. 144 (in Russian)].
9. Martin K. Properties, limitations and artefacts of B-mode images. *Diagnostic Ultrasound*, Third Edition. CRC Press. 2019; p. 105-27.
10. Hirooka M, Koizumi Y, Sunago K, et al. Efficacy of B-mode ultrasound-based attenuation for the diagnosis of hepatic steatosis: a systematic review/meta-analysis. *J Med Ultrasonics*. 2022;49(2):199-210.
11. Johnson SJ, Fort D, Shortt KJ, et al. Ultrasound stratification of hepatic steatosis using hepatorenal index. *Diagnostics*. 2021;11(8):1443.
12. Marshall RH, Eissa M, Bluth EL, et al. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *Am J Roentgenol*. 2012;119(5):997-1002.
13. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
14. Ferraioli G, Maiocchi L, Savietto G, et al. Performance of the attenuation imaging technology in the detection of liver steatosis. *J Ultrasound Med*. 2021;40(7):1325-32.
15. Вендиктова Д.Ю. Ультразвуковой метод количественной оценки стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Смоленский медицинский альманах*. 2017;1:55-9 [Venidiktova DY. Ultrasound method for quantitative assessment of liver steatosis in patients with overweight and obesity. *Smolensk Medical Almanac*. 2017;1:55-9 (in Russian)].
16. Timaná J, Chahua H, Basavarajappa L, et al. Simultaneous imaging of ultrasonic relative backscatter and attenuation coefficients for quantitative liver steatosis assessment. *Sci Rep*. 2023;13(1):88-98.
17. Saba L, di Martino M, Bosco S, et al. MDCT classification of steatotic liver: a multicentric analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):290-7.
18. Терновой С.К., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В., Абдурахманов Д.Т., и др. Определение содержания жира в печени у пациентов с жировым гепатозом и стеатогепатитом методом протонной МР-спектроскопии. *Медицинская визуализация*. 2018;4:50-8 [Ternovoy SK, Shiryayev GA, Ustyuzhanin DV, Abdurakhmanov DT, et al. Determination of liver fat content in patients with fatty hepatosis and steatohepatitis using proton MR spectroscopy. *Medical Visualization*. 2018;4:50-8 (in Russian)].
19. Борукова М.В. Диагностические возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в диагностическом алгоритме метаболического синдрома. *Медицинский альфа-вум*. 2012;2(8):38-40 [Borsukova MV. Diagnostic capabilities of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnostic algorithm of metabolic syndrome. *Medical Alphabet*. 2012;2(8):38-40 (in Russian)].
20. Вендиктова Д.Ю., Боруков А.В. К вопросу о биопсии печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. *Acta Medica Eurasica*. 2022;4:12-26 [Venidiktova DY, Borsukov AV. On the issue of liver biopsy in patients with metabolically associated fatty liver disease. *Acta Medica Eurasica*. 2022;4:12-26 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Выбор оперативного доступа у пациентов со спаечной болезнью

Д.В. Куликов, Е.С. Дид-Зурабова, А.А. Помелова✉, П.И. Богданов, В.П. Морозов

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

## Аннотация

В статье представлен алгоритм дооперационной оценки спаечного процесса брюшной полости и выбора хирургического доступа с применением полипозиционного ультразвукового исследования и компьютерной томографии с внутривенным и пероральным контрастированием, с последующей сегментацией и реконструкцией изображений. Разработанный алгоритм исследований позволяет минимизировать опасность повторных операций на органах брюшной полости при выраженном спаечном процессе. Представлен клинический случай успешного хирургического лечения пациента после ранее выполненных многочисленных оперативных вмешательств. Срок наблюдения – 3 года.

**Ключевые слова:** спаечная болезнь, адгезиолизис, полипозиционное ультразвуковое исследование, компьютерная томография, сегментация изображений, реконструкция изображений, клинический случай

**Для цитирования:** Куликов Д.В., Дид-Зурабова Е.С., Помелова А.А., Богданов П.И., Морозов В.П. Выбор оперативного доступа у пациентов со спаечной болезнью. Consilium Medicum. 2025;27(5):306–309. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203249

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## CASE REPORT

# The choice of surgical access in patients with adhesive disease. Case report

Dmitrii V. Kulikov, Elena S. Did-Zurabova, Anastasia A. Pomelova✉, Petr I. Bogdanov, Viktor P. Morozov

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

## Abstract

The article presents an algorithm for preoperative assessment of the adhesive process of the abdominal cavity and the choice of surgical access using polypositional ultrasound and CT with intravenous and oral contrast, followed by segmentation and reconstruction of images. The developed research algorithm minimizes the risk of repeated operations on the abdominal organs with a pronounced adhesive process. A clinical case of successful surgical treatment of a patient after previously performed numerous surgical interventions is presented. The observation period is 3 years.

**Keywords:** adhesive disease, adhesiolysis, polypositional ultrasound, computed tomography, image segmentation, image reconstruction, case report

**For citation:** Kulikov DV, Did-Zurabova ES, Pomelova AA, Bogdanov PI, Morozov VP. The choice of surgical access in patients with adhesive disease. Case report. Consilium Medicum. 2025;27(5):306–309. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203249

## Введение

Образование спаек в брюшной полости является сложным генетически детерминированным процессом, который представляет собой эволюционно обоснованный защитный механизм [1, 2].

С развитием хирургии частота сложных оперативных вмешательств на органах брюшной полости (ОБП) увеличилась, возросла их травматичность, и спаечный процесс превратился в значимую хирургическую проблему, особенно актуальную при выполнении повторных оперативных вмешательств. По данным литературы, распространенность спаечного процесса в брюшной полости после повторных операций составляет от 50 до 100% [3–6].

Первые сведения об индукции спаек у экспериментальных животных опубликованы в 1889 г., и за последние

130 лет проведены многочисленные исследования in vitro и in vivo [7]. Однако научно обоснованного определения стандартизированной классификации спаечного процесса в брюшной полости в литературе найти не удалось. Исследования факторов, способствующих развитию спаек, рекомендации по профилактике осложнений при спаечном процессе в брюшной полости часто не соответствуют принципам объективности. Вероятно, этим обусловлено отсутствие клинических рекомендаций по данной проблеме.

Аномальные сращения между органами в брюшной полости образуются в результате травм независимо от причины травмирующего воздействия (оперативного вмешательства, воспаления, травмы ОБП) [8, 9]. Образование спаек в брюшной полости следует рассматривать как физиологическую реакцию на травму висцеральной

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Помелова Анастасия Александровна – ординатор ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: an.pomelova@mail.ru; SPIN-код: 8661-5448

Куликов Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №3 ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 5887-3250

Дид-Зурабова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №3 ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 4095-8759

Богданов Петр Иванович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением №3 ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Морозов Виктор Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

✉Anastasia A. Pomelova – Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: an.pomelova@mail.ru; ORCID: 0009-0001-8172-008X

Dmitrii V. Kulikov – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0003-4126-2886

Elena S. Did-Zurabova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Petr I. Bogdanov – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7824-7036

Viktor P. Morozov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7395-7020

и париетальной брюшины. Однако в ряде случаев они могут стать причиной серьезных заболеваний, включая спаечную тонкокишечную непроходимость, бесплодие у женщин, хронические боли в животе [10–12]. Спаечные сращения создают сложные условия для выполнения операций и часто становятся причиной хирургических осложнений, которые требуют повторных хирургических вмешательств [13].

До настоящего времени не разработано научно обоснованной методологии для оценки спаечного процесса у пациентов перед повторными оперативными вмешательствами. Как правило, хирурги ориентируются на данные анамнеза, собственный опыт и интуицию, которых недостаточно для объективной оценки процесса.

В качестве клинического случая представляем пациента, оперированного в клинике общей хирургии после ранее выполненных операций на брюшной полости с тяжелым спаечным процессом. Данный пример демонстрирует современные возможности предоперационной оценки спаечного процесса, индивидуализированного подхода к определению показаний, планированию операции и техники ее выполнения в сложных хирургических условиях.

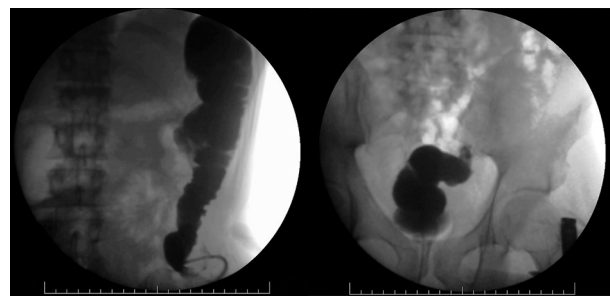
### Клинический случай

Пациент Д. 39 лет наблюдается в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» с 2019 г. Из анамнеза известно, что в 2018 г. получил производственную кататравму (падение с 7-го этажа). Госпитализирован в городской стационар с сочетанной травмой груди, живота, позвоночника, нижних конечностей. В связи с повреждениями ОБП выполнены: лапаротомия, спленэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Через неделю на фоне возникшего перитонита произведена релапаротомия, при которой выявлен некроз сигмовидной кишки с множественными перфорациями и разлитой каловой перитонит. Выполнена резекция сигмовидной кишки с выведением одностольной колостомы по типу Гартмана, VAC-аспирационное дренирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился сепсисом. В течение 2 последующих недель четырежды выполнялись программные релапаротомии (первая-четвертая), VAC-аспирационное дренирование брюшной полости. На этом фоне возник синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с развитием профузного кровотечения из острых язв слепой кишки. Для временной остановки кровотечения проведена селективная эмболизация правых толстокишечных артерий. Через сутки после эмболизации на фоне прогрессирования перитонита проведена 5-я по счету релапаротомия, при которой выявлен некроз правого фланга толстой кишки, произведена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза «бок в бок», установлено очередное VAC-аспирационное дренирование брюшной полости. В дальнейшем выполнено еще 5 этапных санаций брюшной полости. Длительное лечение пациента привело к формированию синдрома открытого живота 3А (чистый замороженный живот). В последующем произведено закрытие лапаростомы путем дерматотензии.

В клинику общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» больной поступил после этапных реконструктивно-восстановительных операций на позвоночнике, нижних конечностях и полного восстановления физической активности с диагнозом: «функционирующая колостома от 14.11.2018; резекция сигмовидной кишки с выведением одностольной колостомы по типу Гартмана от 14.11.2018; правосторонняя гемиколэктомия, наложение илеотрансверзоанастомоза «бок в бок» от 24.11.2018».

В клинике установлено, что длина дистальной части толстой кишки составляет 22 см, проксимальнее стомы сохранены поперечно-ободочная кишка и часть нисходящей

Рис. 1. Ирригоскопия.



ободочной кишки. Диастаз между участками кишки, пригодными для наложения анастомоза, составляет 10–11 см (рис. 1).

По данным компьютерной томографии (КТ) ОБП с пероральным контрастированием и рентгеновского исследования доказано, что все отделы кишечника проходимы, признаков обструкции нет.

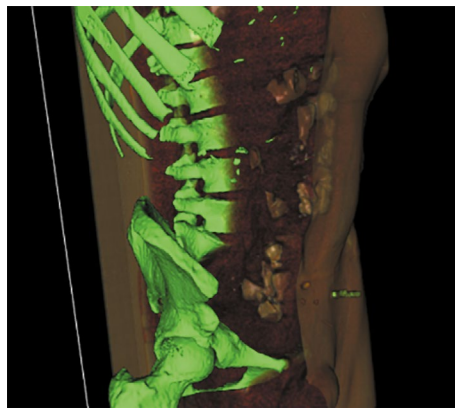
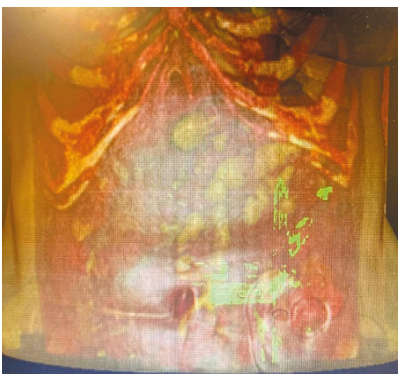
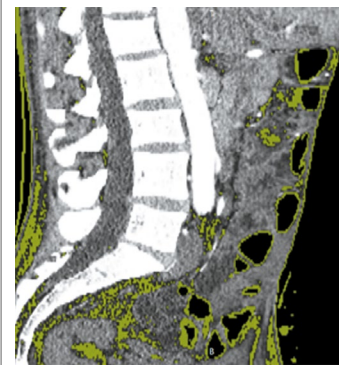
На основании данных анамнеза и предварительного исследования сформулированы основные направления предоперационной подготовки и планирования операции. Риск операции по восстановлению непрерывности кишечника из-за спаечного процесса являлся очень высоким. Учитывая риск оперативного вмешательства и высокую вероятность послеоперационных осложнений, решено сформулировать обоснованные индивидуализированные показания к оперативному вмешательству. Для этого произведена оценка качества жизни пациента по нескольким валидизированным шкалам (SF-36, STOMA-QoL). По шкале SF-36 физический компонент здоровья соответствовал 42,8, психический компонент здоровья – 138,6. Количество баллов по шкале STOMA-QoL равнялось 53,47. Полученные данные свидетельствовали о низком качестве жизни пациента. Проведена сравнительная оценка показателей качества жизни обследованного пациента с данными статей, в которых изучалась оценка качества жизни пациентов с постоянными кишечными стомами [6, 7]. Показатели нашего пациента оказались значительно ниже, чем средние показатели окончательно стомированных пациентов (оценка по шкалам SF-36 и стома-QoL).

Полученные результаты подтвердили низкое качество жизни и проблемы с трудовой и социальной адаптацией у обследуемого больного. Это послужило объективным обоснованием восстановительной операции на кишечнике, несмотря на высокий риск оперативного вмешательства.

В план операции входило устранение колостомы и наложение десцендо-сигмоанастомоза. Факторы риска развития операционных осложнений: мужской пол, курение, саркопения, нутритивный дефицит, длительность оперативного вмешательства, выраженный спаечный процесс. Для минимизации риска несостоятельности швов анастомоза произведена оценка выраженности саркопии. Оценка состава тела производилась путем сегментации изображений в сагиттальном срезе на уровне L<sub>III</sub>-позвонка, полученном по данным КТ.

Оценку нутритивного статуса выполнили в соответствии с рекомендациями ESPEN 2021 г. Согласно последнему исследованию проводится по шкале NRS 2002. Сумма баллов у пациента оказалась менее 3, что не требовало длительной коррекции. За 3 нед до оперативного вмешательства проведена гипералиментация пациента по индивидуальной программе.

Перед планированием операции произвели оценку морфологического и физиологического состояния кишечника, а также оценили особенности и распространенность спаечного процесса. Для этого выполнили КТ с внутривенным и пероральным контрастированием с последующей сегментацией изображений и 3D-реконструкцией с исполь-

**Рис. 2. Мышечный каркас.****Рис. 3. Послойное изображение (кожа, кишка).****Рис. 4. Участки кишки, максимально припаянные к передней брюшной стенке.****Рис. 5. 3D-моделирование изображения брюшной полости пациента.** Зеленым цветом отмечены участки кишки, плотно спаянной с передней брюшной стенкой.

зованием набора программных инструментов SliceOmatic, OsiriX, InVesalius. Пероральное контрастирование с отсроченной КТ подтвердило отсутствие обструкций и нарушений пассажа контрастного препарата по кишечнику. Таким образом, доказана нецелесообразность выполнения тотального адгезиолизиса, что уменьшало травматичность и длительность планируемой операции.

Методику выполнения хирургического доступа и его локализацию, учитывая распространенность спаечного процесса, рассчитали с помощью 3D-моделирования сегментированного изображения (рис. 2–4). В автоматическом режиме выделены пиксели плотностью от -226 HU до 3071 HU, что соответствовало рентгенплотности кожи и подкожной клетчатки. Проведенное исследование позволило выделить зоны адгезии толстой и тонкой кишки к брюшной стенке, представляющие повышенную опасность для выполнения доступа.

Следующим этапом с использованием метода сегментации изображения и 3D-моделирования в ручном режиме выделены наиболее значимые энтеропариетальные и межкишечные спайки – спроецированы на переднюю брюшную стенку (рис. 5).

Таким образом, исключив опасные места для выполнения лапаротомии, определили области для безопасного введения лапароскопических троакаров. Точку для введения первого троакара обозначили на границе средней и верхней трети прямой мышцы живота слева.

После введения больного в наркоз и миорелаксации выполнили ультразвуковое исследование брюшной полости, применив инструментальный экстракорпоральный лапаролифт, и подтвердили безопасность введения троакара в обозначенной точке.

После введения 10 мм троакара и наложения карбоксиперитонеума под визуальным контролем ввели на 5 мм рабочий троакар. Выполнили локальный адгезиолизис в зоне планируемой лапаротомии. Примененные методики обеспечили условия для выполнения малотравматичного

лапаротомного доступа в безопасных условиях и создали хороший обзор для успешного выполнения хирургического приема. Наложение десцендентоанастомоза и восстановление непрерывности кишечника прошло без осложнений. По ходу операции установлено, что в спаечный процесс вовлечена большая часть кишечника. Учитывая данные предоперационного обследования об отсутствии стриктур, нормальном пассаже бария по кишечнику, от тотального адгезиолизиса воздержались.

Через неделю после выполнения восстановительной операции у пациента появились клинические признаки острого холецистита и механической желтухи. О наличии камней в желчном пузыре было известно и до операции, но клинических проявлений заболевания у пациента на протяжении всей жизни не выявлено. Поэтому, учитывая спаечный процесс, при планировании восстановления непрерывности кишечника от симультантной операции отказались.

Изменившиеся обстоятельства определили необходимость повторного оперативного вмешательства. Обладая информацией о распространенности спаечного процесса, применили отработанную методику безопасного введения лапароскопических троакаров. После введения троакаров сформировали полость для эндоскопической визуализации пространства, затем выполнили холецистэктомию лапароскопическим способом с эндоскопической холедохолитоэкстракцией. Подпеченочное пространство дренировали тонким дренажом. Послеоперационный период протекал без осложнений.

## Обсуждение

На наш взгляд, у пациентов со спаечным процессом наиболее сложным этапом повторных оперативных вмешательств на брюшной полости является выполнение оперативного доступа, так как энтероперитонеальные спайки образуют грубые сращения между петлями кишечника и брюшной стенкой, что определяет высокий риск повреждения внутренних органов. Разработанный алгоритм дооперационной оценки спаечного процесса и выбора лапаротомного доступа с применением полипозиционного ультразвукового исследования и КТ-сканирования с внутривенным и пероральным контрастированием и с последующей сегментацией и реконструкцией изображений позволяет минимизировать опасность релапаротомии при выполнении повторных операции на различных отделах брюшной полости, в том числе и с применением лапароскопических технологий. Внедрение данного метода не требует специализированного оборудования, что не ограничивает его доступность и повсеместность применения. Значение исследования заключается в снижении частоты интра- и послеоперационных осложнений, что подтверждается объективной оценкой качества жизни (SF-36, STOMA-QoL).

## Заключение

Выполнение реконструктивно-восстановительных операций на брюшной полости требует индивидуализации показаний с учетом клинко-психологических особенностей пациента и предшествующих оперативных вмешательств. Выполнение повторных оперативных вмешательств на брюшной полости несет в себе дополнительные риски из-за спаечного процесса, а отсутствие дооперационных методов объективной оценки выраженности спаечного процесса, его распространенности и локализации зон адгезии создает дополнительные трудности для оперативного вмешательства.

Использование современных методов визуализации и реконструкции полученных изображений позволяет применить безопасный доступ в брюшную полость, снизить травматичность оперативного вмешательства, уменьшить продолжительность операции, а значит, увеличить шансы благоприятного исхода.

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

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

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

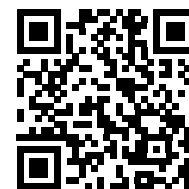
**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Thakur M, Rambhatla A, Qadri F, et al. Is There a Genetic Predisposition to Postoperative Adhesion Development. *Reprod Sci*. 2021;28:2076-86.
2. Schnuriger B, Barmparas G, Branco BC, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg*. 2011;201(1):111-21.
3. Bruggmann D, Chartchian G, Wallviner M, et al. Intraperitoneal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(44):769-75.
4. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., и др. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2005;4 [Saveliev VS, Petukhov VA, Karalkin AV, et al. Sindrom kishhechnoi nedostatocnosti v urgnetnoi abdominalnoi khirurgii: novye metodicheskie podkhody k lecheniiu. *Trudnyi patient*. 2005;4 (in Russian)].
5. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Богницкая Т.Н., Стрелинская Т.А. Итоги научной работы по неотложной хирургии в России в 2004 г. *Скорая медицинская помощь*. 2005;6(3):35-46 [Ermolov AS, Abakumov MM, Bognitskaia TN, Strelinskaia TA. Itogi nauchnoi raboty po neotlozhnoi khirurgii v Rossii v 2004 g. *Skoraia meditsinskaia pomoshch*. 2005;6(3):35-46 (in Russian)].
6. Stavropoulou A, Vlamakis D, Kaba E, et al. "Living with a Stoma": Exploring the Lived Experience of Patients with Permanent Colostomy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8512. DOI:10.3390/ijerph18168512
7. Кригер А.Г., Андрейцев И.Л., Воскресенский П.К. Острая спаечная тонкокишечная непроходимость: возможности диагностики и лечения лапароскопическим методом. *Эндоскопическая хирургия*. 2002;1:41-5 [Kriger AG, Andreytsev IL, Voskresenskiy PK. Ostraia spaechnaia tonkokishechnaia neprokhodimost: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia laparoskopicheskim metodom. *Endoskopicheskaia khirurgiia*. 2002;1:41-5 (in Russian)].
8. Сажин А.В., Тягунов А.Е., Ларицев С.Е., и др. Выбор срока оперативного лечения при острой спаечной тонкокишечной непроходимости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;3:24-30 [Sazhin AV, Tyagunov AE, Larichev SE, et al. Optimal time of surgery for acute adhesive small bowel obstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;3(3):24-30 (in Russian)].
9. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;10:100-8 [Lutsevich O, Akimov VP, Shirinsky VG, Bichev AA. Adhesive disease of the peritoneum: modern view at pathogenesis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;10:100-8 (in Russian)].
10. Назаренко А.А., Акимов В.П. Лапароскопический адгезиолизис и барьерная профилактика спаечного процесса брюшной полости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;8:83-5 [Nazarenko AA, Akimov VP. Laparoscopic adhesiolysis and prevention of abdominal adhesions by using mechanical barriers. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;8(8):83-5 (in Russian)].
11. Филенко Б.П., Земляной В.П., Котков П.А., и др. Особенности диагностики и эндовидеохирургического лечения спаечной болезни брюшной полости. *Эндоскопическая хирургия*. 2017;23(5):44-7 [Filenko BP, Zemlyanoy VP, Kotkov PA, et al. Special aspects of diagnosis and endovideosurgical management of abdominal adhesions. *Endoscopic Surgery*. 2017;23(5):44-7 (in Russian)].
12. Воробьев А.А., Поройский С.В., Тюренков И.Н., и др. Послеоперационная функциональная дисрегуляция брюшины и ее морфологический субстрат. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2008;3(27):34-7 [Vorobiev AA, Poroyiskii SV, Tyurenkov IN, et al. Posleoperatsionnaia funktsionalnaia disregulatsiia briushiny i ee morfologicheskii substrat. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2008;3(27):34-7 (in Russian)].
13. Blazeby JM, Murkin C, Rooshenas L, et al. Development and pilot testing of a patient-reported outcome measure to assess symptoms of parastomal hernia. *Colorectal Dis*. 2004;26(2):364-70. DOI:10.1111/codi.16850

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Возможности коррекции гиперурикемии при острой декомпенсации сердечной недостаточности

Л.Х. Сариева<sup>✉1</sup>, С.Н. Насонова<sup>1</sup>, М.Д. Муксинова<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>1,2</sup>, С.Н. Терещенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) – период течения хронической СН, который проявляется ухудшением / появлением симптомов СН, требующих неотложной медицинской помощи и госпитализации для проведения интенсивной терапии. ОДСН – значимая проблема для современного здравоохранения и сопряжена с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью у этой группы пациентов.

**Цель.** Оценить безопасность назначения аллопуринола у пациентов с ОДСН, гиперурикемией и сниженным уровнем скорости клубочковой фильтрации независимо от фракции выброса левого желудочка.

**Материалы и методы.** Представлены результаты применения стандартной терапии СН с диуретической терапией в сочетании с ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом в стартовой дозе 50 мг у 36 пациентов с ОДСН II–IV функционального класса, гиперурикемией, сниженной фильтрационной функцией почек, рассчитанной по формуле СКД-ЕП. Пациенты находились на стационарном лечении с февраля 2023 г. по январь 2024 г. в отделе заболеваний миокарда и СН ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова». В исследование включены 36 пациентов, средний возраст составил 71,6±9,8 года, из них 72% мужского пола. Анализировали показатели в момент включения в исследование и при достижении компенсации СН.

**Результаты.** Медиана дней, проведенных в стационаре, составила 14,7±5,7. На фоне оптимальной медикаментозной терапии хронической СН в сочетании с аллопуринолом к моменту выписки уровень мочевой кислоты статистически значимо снижался: медиана до лечения – 509 [460; 563], после – 384 [330; 418] мкмоль/л;  $p<0,0001$ , уменьшались концентрации N-терминального предшественника мозгового натрий-уретического пептида: медиана до лечения – 3972 [2322; 9272], после – 2132 [983; 3867] пг/мл;  $p=0,0001$ , снижалась креатинфосфокиназа: медиана до лечения – 73 [55; 108], после – 63 [47; 83] Ед/л;  $p=0,0011$ , снижалась концентрация мочевины: медиана до лечения – 8,4 [7; 11], после – 8,3 [7; 10] ммоль/л,  $p=0,01$ , снижался общий билирубин: медиана до терапии – 23,2 [15,5; 28,8], после – 18,5 [15; 25,6] мкмоль/л;  $p=0,025$ , снижался С-реактивный белок: медиана до лечения – 4,3 [2; 14,2], после – 2,8 [1,1; 11,2] мг/л;  $p=0,036$ , значимо увеличилась дистанция теста шестиминутной ходьбы: медиана до лечения – 158 [149; 185], после – 301 [283; 321];  $p<0,0001$ . За период госпитализации в стационаре острого почечного повреждения и прогрессирования хронической болезни почек не наблюдалось. На фоне приема аллопуринола диспептических явлений и аллергических реакций не отмечено. По эхокардиографическим показателям статически значимые уменьшения наблюдались при измерении нижней полой вены: медиана до терапии – 2,3 [2; 2,5], после – 2 [1,9; 2,4] см;  $p=0,0002$ , снижение систолического давления в легочной артерии: до терапии – 50±14,8, после – 44±13,2 мм рт. ст.;  $p=0,0001$ , статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка: медиана до терапии – 30 [25; 53], после – 34 [27; 55]%;  $p=0,0002$ .

**Заключение.** Применение аллопуринола уменьшает концентрацию мочевой кислоты в крови, что сопровождается улучшением почечной функции по мере компенсации признаков СН, а также обладает благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с ОДСН, гиперурикемией и хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** острая декомпенсация сердечной недостаточности, гиперурикемия, ингибитор ксантиноксидазы, аллопуринол

**Для цитирования:** Сариева Л.Х., Насонова С.Н., Муксинова М.Д., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Возможности коррекции гиперурикемии при острой декомпенсации сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2025;27(5):310–315. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203327

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) остается одной из основных причин госпитализации в медицинские учреждения пожилых людей во всем мире, и, несмотря на все достижения в области современной кардиологии, заболеваемость и смертность от ОДСН

остаются высокими [1, 2]. Прогноз пациентов с ОДСН неутешительный и достигает 30% летальности в течение одного года. Кроме того, сохраняется высокая внутрибольничная летальность, которая составляет от 4 до 10% [3, 4].

Существует множество дополнительных факторов, которые могут неблагоприятно влиять на прогноз пациентов с

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Сариева Лаура Хусеевна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: laur.sarieva@yandex.ru

**Насонова Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»

**Муксинова Марина Дамировна** – врач-кардиолог отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»

**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»

<sup>✉</sup>**Laura H. Sarieva** – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: laur.sarieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5865-1680

**Svetlana N. Nasonova** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0920-7417

**Marina D. Muksinova** – cardiologist, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-6516-5322

**Igor V. Zhironov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Sergey N. Tereshchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

# Possibilities of hyperuricemia correction in acute decompensation of heart failure

Laura H. Sarieva<sup>✉1</sup>, Svetlana N. Nasonova<sup>1</sup>, Marina D. Muksinova<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>1,2</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Acute decompensation of heart failure (ADHF) is a period of the course of chronic heart failure (CHF), which is characterised by rapid aggravation/appearance of heart failure (HF) symptoms, requiring emergency hospitalisation of the patient and intensive care. ADHF is an urgent problem for modern healthcare and is associated with unfavourable prognosis and high mortality in this group of patients.

**Aim.** To evaluate the safety of allopurinol prescription in patients with ADHF, hyperuricaemia and reduced level of glomerular filtration rate irrespective of left ventricular ejection fraction.

**Materials and methods.** The results of standard therapy of HF with diuretic therapy in combination with xanthine oxidase inhibitor – allopurinol in the starting dose of 50 mg in 36 patients with ADHF of functional class II–IV, hyperuricemia, reduced renal filtration function calculated by the CKD-EPI formula are presented. Patients were hospitalised from February 2023 to January 2024 in the department of myocardial diseases and heart failure of FGBU 'E.I. Chazov NMIC' of the Ministry of Health of Russia. The study included 36 patients, the mean age was 71.6±9.8 years. Of them 72% of patients were male. The indices at the moment of inclusion in the study and at achievement of HF compensation were analysed.

**Results.** The median number of days spent in hospital was 14.7±5.7. On the background of optimal drug therapy of CHF in combination with allopurinol by the time of discharge the level of uric acid statistically significantly decreased – median before treatment 509 [460; 563], after 384 [330; 418] µmol/L,  $p<0.0001$ ; decreased concentrations of N-terminal precursor of brain natriuretic peptide: pre-treatment median 3972 [2322; 9272], post 2132 [983; 3867] pg/ml,  $p=0.0001$ ; decreased Creatine Kinase median pre-treatment 73 [55; 108], post 63 [47; 83] U/L,  $p=0.0011$ ; decreased urea concentration pre-treatment 8.4 [7; 11], after 8.3 [7; 10] mmol/L,  $p=0.01$ ; decreased total bilirubin median pre-therapy 23.2 [15.5; 28.8], after 18.5 [15; 25.6] µmol/L,  $p=0.025$ ; C-Reactive Protein – median before treatment 4.3 [2; 14.2] mg/L, after 2.8 [1.1; 11.2] mg/L,  $p=0.036$ ; there was a significant increase in distance test – six minute walk (T6X) – median before treatment 158 [149; 185], after 301 [283; 321],  $p<0.0001$ . No acute kidney injury and progression of Chronic Kidney Disease were observed during the period of hospitalisation. No dyspeptic phenomena and allergic reactions were noted on the background of allopurinol administration. Statistically significant reductions in echocardiographic parameters were observed in NPV measurement – median before therapy 2.3 [2; 2.5] cm, after 2 [1.9; 2.4] cm,  $p=0.0002$ ; decrease in Systolic Pulmonary Artery Pressure before therapy 50±14.8 mmHg, after 44±13.2 mmHg,  $p=0.0001$ ; statistically significant increase in LVEF-median pre-therapy 30 [25; 53], after 34 [27; 55]%,  $p=0.0002$ .

**Conclusion.** The use of allopurinol reduces uric acid concentration, which is accompanied by improvement of renal function as HF signs are compensated, and also has a favourable safety profile when used in patients with ADHF, hyperuricemia and Chronic Kidney Disease.

**Keywords:** acute decompensation of heart failure, hyperuricaemia, xanthine oxidase inhibitor, allopurinol

**For citation:** Sarieva LH, Nasonova SN, Muxinova MD, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Possibilities of hyperuricemia correction in acute decompensation of heart failure. *Consilium Medicum*. 2025;27(5):310–315. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203327

ОДСН. К ним относятся, в частности, хроническая болезнь почек (ХБП) и гиперурикемия (ГУ). По сравнению с пациентами с низким уровнем мочевой кислоты (МК), риск отдаленной смертности существенно выше у лиц с более высоким уровнем МК [5].

ГУ в свою очередь считается прогностическим фактором ряда сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, включая артериальную гипертензию, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, инсульт, сердечную недостаточность (СН) и ХБП [6]. Высокая концентрация МК в сыворотке крови – фактор риска развития СН, она связана с увеличением тяжести застойной СН и снижением фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) [7].

Хроническая СН (ХСН) – одна из наиболее интересных моделей, подтверждающих первичную роль сывороточной МК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом имеются опубликованные работы, описывающие рост частоты и ухудшение прогноза у пациентов с ХСН и ГУ [8, 9].

С одной стороны, снижение функции почек приводит к уменьшению экскреции МК, с другой – ее повышенный уровень способствует развитию и прогрессированию ХБП [10].

Среди возможных механизмов патогенного воздействия ГУ на функцию почек – свойственное индуцированному кристаллами МК и собственно ГУ иммунное воспаление, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с исходом в гломерулосклероз и интерстициальный фиброз [11, 12].

Высокий уровень МК связан с повышенным риском возникновения различных заболеваний. Это подтверждается U-образной зависимостью между уровнем ГУ и смертностью, которая наблюдается как у женщин, так и у мужчин

и сохраняется даже после коррекции других факторов, включая почечную недостаточность [13].

Механизм, связывающий ГУ с ССЗ, может быть следующим: при сердечно-сосудистых патологиях возникает недостаток кислорода в тканях (гипоксия), что стимулирует выработку воспалительных веществ (провоспалительных цитокинов). Это, в свою очередь, активирует фермент ксантиноксидазу (КСО), приводя к развитию ГУ. КСО также способствует образованию свободных радикалов, которые повреждают мелкие сосуды (микрососудистая эндотелиальная дисфункция), разрушают клеточные мембраны и стимулируют дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов. Эти цитокины негативно влияют на сердце и сосуды, вызывая гибель клеток (апоптоз) и/или разрастание соединительной ткани (фиброз), что приводит к изменению структуры сердца (ремоделированию) [14–16].

При ХСН ГУ является в том числе и следствием нарушенной функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты с ХСН и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) особенно подвержены риску, поскольку к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска добавляются нетрадиционные, такие как гипергликемия, анемия, ГУ, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D [17].

Некоторые исследования показывают, что лечение препаратами, снижающими уровень МК в крови, способствует улучшению исходов у пациентов с ССЗ и болезнями почек [18].

Современные подходы к лечению ГУ основаны на рекомендациях ведущих экспертов Ассоциации ревматологов России 2017 г. [19], Европейской антиревматической лиги 2016–2018 гг. [20] и Американской коллегии ревматоло-

гов [21]. Эти рекомендации отражают методы лечения подагры, показания к проведению уратснижающей терапии, мероприятия по изменению образа жизни и препараты, в особенности у коморбидных пациентов [22]. Российский консенсус рекомендует профилактическое назначение ингибиторов КСО пациентам с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском, однако результаты исследований в этой области неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

В РФ зарегистрировано два препарата, разрешенных для применения у пациентов с подагрой: аллопуринол и фебуксостат [23]. Препаратом первого выбора является аллопуринол. Терапию аллопуринолом необходимо начинать с низких доз (100 мг/сут), при необходимости увеличивать их на 100 мг через каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня МК. Длительность такой титрации составляет 6 мес. В дальнейшем назначается поддерживающая доза – 100 мг/сут. При недостаточности функции почек доза аллопуринола зависит от величины клиренса креатинина. При значениях более 60 мл/мин аллопуринол назначается в дозе 200 мг/сут, менее 40 мл/мин – 100 мг/сут, менее 10 мл/мин – 100 мг в течение 3 дней. Применение более высоких доз может усугубить течение ХБП. Противопоказания к применению аллопуринола – выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ) [24].

Согласно рекомендациям EULAR фебуксостат назначают при недостаточной эффективности аллопуринола или наличии противопоказаний для его применения [22].

У больных ХБП назначение аллопуринола требует особой осторожности, поскольку повышает риск развития реакции гиперчувствительности, особенно если начальная доза не скорректирована с учетом СКФ [25]. В ряде исследований продемонстрировано, что даже применение стандартных доз аллопуринола (200–400 мг/сут) у пациентов с ХБП может приводить к тяжелым кожным реакциям, что обусловлено накоплением оксипуринола [26].

Таким образом, стартовая доза аллопуринола не должна превышать 100 мг/сут, дальнейшая ее эскалация проводится постепенно (50–100 мг/сут каждые 2–4 нед). Доза препарата должна лимитироваться в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Достигать целевого уровня МК не всегда удается при приеме аллопуринола. Среди возможных причин – несоблюдение малопуриновой диеты, низкая приверженность терапии, использование недостаточной дозы препарата и неэффективность максимально допустимой дозы [27].

Безопасность и эффективность терапии препаратами группы ингибиторов КСО – аллопуринола и фебуксостата – оценивались в исследовании CARES, которое включало пациентов с верифицированной подагрой и уже имеющимися ССЗ [28].

В ходе исследования, в которое включены более 5000 больных, частота развития осложнений ССЗ была выше у больных, принимавших фебуксостат [0,74 на 100 человеко-лет при 95% доверительном интервале 0,36–1,37], по сравнению с больными, которые принимали аллопуринол (0,60 на 100 человеко-лет при 95% доверительном интервале 0,16–1,53). Однако результаты обсервационных исследований предполагают, что фебуксостат или аллопуринол могут оказывать влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой и сопутствующими ССЗ [29, 30].

Согласно результатам исследований, связанных с безопасностью применения, между группами пациентов с низкими и высокими дозами аллопуринола не выявлено статистически значимых различий по частоте неблагоприятных эффектов или осложнений [31].

Согласно некоторым результатам, в частности исследования S. Golmohammadi и соавт., аллопуринол замедляет прогрессирование ХПБ в III стадии [32].

Несмотря на довольно значительный интерес к этой клинической проблеме, специальных исследований по оценке безопасности и эффективности применения ингибиторов КСО у пациентов с ОДЧН и ГУ ранее не проводилось.

**Цель исследования** – изучить безопасность назначения ингибитора КСО аллопуринола пациентам с ОДЧН со снижением СКФ и ГУ.

## Материалы и методы

В нашем исследовании представлены результаты наблюдения безопасности применения стандартной терапии СН [ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) / ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ),  $\beta$ -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)] в сочетании с ингибитором КСО аллопуринолом у 36 пациентов. Все пациенты перед проведением исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В течение первых дней пребывания в стационаре всем пациентам назначался аллопуринол. Исследование утверждено на независимом этическом комитете ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №283 от 31.10.2022).

Критерии включения: госпитализация в стационар по поводу ОДЧН, возраст пациентов более 18 и менее 80 лет, информированное согласие пациентов на участие в исследовании, повышение уровня мозгового натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) >300 пг/мл или мозгового натрийуретического пептида (BNP) >100 пг/мл, повышение уровня МК >360 мкмоль/л, снижение СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (рассчитанный по формуле СКД-EPI).

Критерии исключения: лечение ингибитором КСО до начала исследования, подагра в анамнезе, беременность, наличие острой ишемии миокарда ЛЖ (для устранения влияния ишемии на динамику маркеров), наступление беременности, желание больного добровольно прекратить участие в исследовании, развитие непереносимых побочных эффектов.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета программы MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия). Нормальность распределения показателя определена с использованием гистограммы распределения и теста Шапиро–Уилка. Для описания количественных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое с указанием стандартного отклонения. Ненормально распределенные переменные характеризовали с помощью медианы с указанием интерквартильного размаха распределения [Q25; Q75].

При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применяли t-тест для двух независимых выборок (для значений «до/после» – t-тест для двух связанных выборок), значения переменных представляли как среднее и стандартное отклонения ( $M \pm SD$ ). При сравнении ненормально распределенных количественных переменных использовали непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни, а для значений «до/после» – критерий Уилкоксона.

В проспективное исследование включены пациенты, госпитализированные по поводу ОДЧН, с повышением уровня N-терминального предшественника NT-proBNP >300 пг/мл или BNP >100 пг/мл с ГУ (МК >360 мкмоль/л), сниженной почечной функцией (СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-EPI), отсутствием приема аллопуринола и наличием подагры в анамнезе – всего 36 человек.

Пациенты в выборке имели различную этиологию и фенотип СН (табл. 1).

Всем пациентам при поступлении и при достижении компенсации СН определяли концентрации МК, креатинина, NT-proBNP, тропонина, калия, С-реактивного белка

| Таблица 1. Характеристика группы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Клиническая характеристика группы (n=36)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Показатели     |
| Мужчины, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 26 (72)        |
| Возраст, лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 71,6±9,8       |
| ФВ ЛЖ, %, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
| сохранная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 16 (44)        |
| промежуточная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 (6)          |
| сниженная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 18 (50)        |
| Факторы риска, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |
| АГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29 (80)        |
| СД 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (22)         |
| Ожирение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8 (22)         |
| Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (31)        |
| Койко-дни, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 14,7±5,7       |
| Впервые выявленная ХСН, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3 (8)          |
| ТБКА, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12 (33)        |
| КШ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 (11)         |
| ЖТ в анамнезе, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8 (22)         |
| ФП/ТП, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24 (67)        |
| ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 (11)         |
| ХОБЛ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4 (11)         |
| ИКД/СРТД, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7 (19)         |
| Анемия, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15 (42)        |
| Длительность ХСН, лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 [1; 5]       |
| Фуросемид на старте лечения, мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 40 [40; 80]    |
| Прием диуретика до госпитализации, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26 (72)        |
| АМКР, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 36 (100)       |
| Доза АМКР, мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 50 [50; 75]    |
| иАПФ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 11 (30,5)      |
| Доза иАПФ, мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 [2,5; 10]    |
| АРНИ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12 (33,3)      |
| Доза АРНИ, мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 100 [100; 150] |
| БРА, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7 (19,4)       |
| Доза БРА, мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 50 [12,5; 75]  |
| β-блокаторы, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 32 (88,8)      |
| Доза β-блокаторов, мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2,5 [2,5; 5]   |
| Этиология ХСН, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |
| ИБС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 15 (42)        |
| КМП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9 (25)         |
| Пороки сердца                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8 (22)         |
| ФП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4 (11)         |
| Примечание. АГ – артериальная гипертензия, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, КШ – коронарное шунтирование, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФП/ТП – фибрилляция предсердий / трепетание предсердий, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИКД/СРТД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор / кардиоресинхронизирующая терапия с дефибриллятором, КМП – кардиомиопатия. |                |

(СРБ), оценивали показатели трансторакальной эхокардиографии в покое, а также тест с 6-минутной ходьбой (Т6Х).

В анализ включены пациенты II–IV функциональных классов, с ХБП, ГУ. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая ИАПФ/БРА / АРНИ, β-блокаторы, диуретики, АМКР, натрий-глюкозный котранспортер (sodium-glucose linked transporter, SGLT) и ингибитор КСО – аллопуринол в дозе 50 мг. Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Аллопуринол назначался на 2-й день госпитализации. Среднее количество дней, проведенных в стационаре, составило 14,7±5,7.

| Таблица 2. Лабораторные показатели                                                                                                       |                      |                            |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------|
| Показатель                                                                                                                               | При поступлении      | При достижении компенсации | p       |
| МК, мкмоль/л                                                                                                                             | 509 [460; 563]       | 384 [330; 418]             | <0,0001 |
| Калий, ммоль/л                                                                                                                           | 4,5±0,5              | 4,4±0,47                   | 0,51    |
| Креатинин, мкмоль/л                                                                                                                      | 113 [91; 123]        | 107 [92; 121]              | 0,11    |
| СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                                                                                                           | 55,22 [44,92; 57,82] | 55,34 [45,87; 64,62]       | 0,005   |
| Натрий, ммоль/л                                                                                                                          | 141 [140; 143]       | 141 [138; 143]             | 0,27    |
| NT-proBNP, пг/мл                                                                                                                         | 3972 [2322; 9272]    | 2132 [983; 3867]           | 0,0001  |
| АЛТ, Ед/л                                                                                                                                | 18 [14; 30]          | 18 [13; 26]                | 0,12    |
| Альбумин, г/л                                                                                                                            | 41 [39; 43]          | 41 [39; 42]                | 0,6     |
| АСТ, Ед/л                                                                                                                                | 21 [16; 26]          | 20 [17; 26]                | 0,25    |
| Гемоглобин, г/дл                                                                                                                         | 13,3±2,1             | 13,5±2,3                   | 0,6     |
| Гематокрит, %                                                                                                                            | 40,2±6               | 40±7,6                     | 0,6     |
| Глюкоза, ммоль/л                                                                                                                         | 5,2 [4,6; 6]         | 4,9 [4,5; 5,3]             | 0,13    |
| КФК, Ед/л                                                                                                                                | 73 [55; 108]         | 63 [47; 83]                | 0,0011  |
| Мочевина, ммоль/л                                                                                                                        | 8,4 [7; 11]          | 8,3 [7; 10]                | 0,1     |
| Общий белок, г/л                                                                                                                         | 67 [62; 72]          | 68 [64; 73]                | 0,22    |
| Общий билирубин, мкмоль/л                                                                                                                | 23,2 [15,5; 28,8]    | 18,5 [15; 25,6]            | 0,025   |
| СОЭ, мм/час                                                                                                                              | 10 [3; 22]           | 10 [2; 19]                 | 0,5     |
| СРБ, мг/л                                                                                                                                | 4,3 [2; 14,2]        | 2,8 [1,1; 11,2]            | 0,036   |
| Т6Х, м                                                                                                                                   | 158 [149; 185]       | 301 [283; 321]             | <0,0001 |
| Тропонин I, пг/мл                                                                                                                        | 24,6 [15; 41]        | 20 [10,5; 43]              | 0,08    |
| Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, СОЭ – скорость оседания эритроцитов. |                      |                            |         |

По достижении компенсации СН (13 [11; 16] койко-дней) наблюдались статистически значимый прирост ФВЛЖ (с 30 [25; 53] до 34 [27; 55];  $p=0,0002$ ), значимое уменьшение размера нижней полой вены – НПВ (с 2,3 [2; 2,5] до 2 [1,9; 2,4];  $p=0,0002$ ), снижение сердечного давления в легочной артерии – СДЛА (с 50±14,8 до 44±13,2;  $p=0,0001$ ).

В табл. 2 представлена динамика лабораторных показателей на фоне приема аллопуринола в дозе 50 мг. При сравнении пациентов по уровню NT-proBNP установлены статистически значимые различия ( $p=0,0001$ ). Уровень NT-proBNP при достижении компенсации был существенно ниже, чем при поступлении. Также отмечалось статистически значимое снижение уровня МК с концентрации 509 [460; 563] мкмоль/л до 384 [330; 418] ( $p<0,0001$ ). За период наблюдения на фоне приема аллопуринола отмечено благоприятное влияние на функцию почек мочевины ( $p=0,01$ ), однако при этом достоверного снижения креатинина не отмечено ( $p=0,11$ ).

Тем не менее в ходе анализа групп установлены статистически значимые изменения СКФ (используемый метод – критерий Уилкоксона): исходно при поступлении – 55,22 [44,92; 57,82], при достижении компенсации – 55,34 [45,87; 64,62],  $p=0,005$ .

На фоне проводимого лечения отмечено снижение концентрации СРБ ( $p=0,036$ ), что могло быть обусловлено как компенсацией ХСН, так и уменьшением окислительного стресса на фоне лечения аллопуринолом.

Статически значимо увеличивалась дистанция Т6Х – с 158 [149; 185] до 301 [283; 321];  $p<0,0001$ .

В течение наблюдения (13 [11; 16] койко-дней) отмечены изменения эхокардиографических показателей сердца, значимое улучшение ФВЛЖ ( $p=0,0002$ ), однако не выявлено статистически значимых изменений размеров и объемов левых камер сердца по результатам трансторакальной эхокардиографии. Закономерно отмечались уменьшение СДЛА (средняя при поступлении – 50±14,8, при выписке – 44±13,2;  $p=0,0001$ ) и уменьшение НПВ ( $p=0,0002$ ); табл. 3.

Таблица 3. Эхокардиографические данные

| Эхокардио-<br>графические<br>показатели | При<br>поступлении | При достиже-<br>нии компен-<br>сации | p      |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------|
| КДО, мл                                 | 193±78             | 193±81                               | 0,72   |
| КДР, см                                 | 6,1±1              | 6,1±1                                | 0,19   |
| КСО, мл                                 | 131±72             | 129±73                               | 0,45   |
| КСР, см                                 | 4,9±1,3            | 4,7±1,5                              | 0,17   |
| ЛП, см                                  | 5±0,7              | 5±0,7                                | 0,57   |
| НПВ, см                                 | 2,3 [2; 2,5]       | 2 [1,9; 2,4]                         | 0,0002 |
| ОЛП, мл                                 | 120±39             | 119±39                               | 0,18   |
| ПЗР, см                                 | 3,2±0,5            | 3,1±0,5                              | 0,32   |
| СДЛА, мм рт. ст.                        | 50±14,8            | 44±13,2                              | 0,0001 |
| ФВЛЖ, %                                 | 30 [25; 53]        | 34 [27; 55]                          | 0,0002 |

Примечание. КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, ОЛП – объем левого предсердия, ПЗР – передне-задний размер.

Побочных реакций, таких как диспептические явления, диарея, повышение печеночных ферментов, нарушение вкусовых ощущений, в том числе аллергических реакций (кожной сыпи, зуда, гиперемии) за период наблюдения не отмечено.

Раннее назначение ингибитора КСО аллопуринола при ОДСН описано недостаточно. Наши данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности такой терапии при ее начале в среднем на 2-й день госпитализации, отсутствии побочных эффектов в изучаемой выборке.

Более того, у больных в нашем исследовании отмечено как увеличение ФВ ЛЖ, что соответствует результатам ранее проведенных работ [33], так и статистически значимое снижение показателя NT-proBNP, установлены статистически значимые изменения СКФ ( $p=0,005$ ). Выявленное нами статистически значимое уменьшение уровня МК, мочевины, креатинфосфокиназы, общего билирубина, СРБ может свидетельствовать о комплексном действии ингибитора КСО на поражение органов-мишеней у пациентов с ОДСН.

## Заключение

Повышение концентрации МК – важный патологический фактор, связанный с развитием многих хронических заболеваний. Поскольку факт повышения сывороточной концентрации МК у пациентов с СН подтвержден, требуется постоянный контроль этого биохимического показателя с достижением целевого уровня с учетом особенностей образа жизни, сопутствующих заболеваний и тяжести клинического статуса пациента.

Возможность раннего назначения ингибиторов КСО у этой категории пациентов требует дальнейшего изучения в более масштабных проспективных контролируемых исследованиях.

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

**Disclosure of interests.** The authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №283 от 31.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol No. 283 dated 31.10.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of Helsinki Convention.

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

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

## Литература/References

- Abdin A, Anker SD, Butler J, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4444-53. DOI:10.1002/ehf2.13646
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596. DOI:10.1161/CIR.00000000000000757
- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ehf.1492
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242-54. DOI:10.1002/ehf.890
- Wei FF, Chen X, Cheng W, et al. Associations of long-term mortality with serum uric acid at admission in acute decompensated heart failure with different phenotypes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(10):1998-2005. DOI:10.1016/j.numecd.2023.06.007
- Claudio Borghi, Enrico Agabiti-Rosei, Richard J. Johnson, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intl Med.* 2020;80:1-11. DOI:10.1016/j.ejim.2020.07.006
- Alshamari AH, Kadhim RK, Al-Mohana SJA. The effect of serum uric acid concentration on the severity of chronic congestive heart failure. *J Med Life.* 2022;15(12):1569-72. DOI:10.25122/jml-2022-0068
- Si K, Wei C, Xu L, et al. Hyperuricemia and the Risk of Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:770815. DOI:10.3389/fendo.2021.770815
- Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intl Med.* 2020;80:1-11. DOI:10.1016/j.ejim.2020.07.006
- Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(1):60-5 [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):60-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
- Braga TT, Foresto-Neto O, Camara NOS. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(4): 423-31. DOI:10.1097/MNH.0000000000000619
- Pan J, Shi M, Ma L, Fu P. Mechanistic insights of soluble uric acid-related kidney disease. *Curr Med Chem.* 2020;27(30):5056-66. DOI:10.2174/0929867326666181211094421
- Cho S, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1122-32. DOI:10.1002/art.40472
- Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev.* 2013;18(2):177-86. DOI:10.1007/s10741-012-9322-2
- Doehner W, Springer J, Anker S. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts. Letter to the Editor. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1269-70. DOI:10.1016/j.ejheart.2008.10.005
- Zhang S, Cheng J, Huangfu N, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Clin Pharm Des.* 2019;25(6):700-9. DOI:10.2174/1381612825666190408122557

17. Ларина В.Н., Ларин В.Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6 [Larina VN, Larin VG. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200158
18. Ying H, Yuan H, Tang X, et al. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:641062. DOI:10.3389/fcvm.2021.641062
19. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Nasonov EL. Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
20. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Available at: <https://ard.bmj.com/content/76/1/29>. Accessed: 29.03.2025.
21. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Available at: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41247>. Accessed: 29.03.2025.
22. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215315
23. Zhang S, Cheng J, Huandfu N, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Clin Pharm Des*. 2019;25(6):700-9. DOI:10.2174/1381612825666190408122557
24. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С., и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):32-8. Belyayeva IB, Mazurov VI, Petrova MS, et al. International and Russian Recommendations for Urate-Lowering Therapy in Comorbid Patients with Hyperuricemia or Gout. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2021;17(7):32-8 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38
25. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannagara DRW, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases 1950–2012. *Drug Saf*. 2013;36(10):953-80. DOI:10.1007/s40264-013-0084-0
26. Новикова А.М., Елисеев М.С. Терапия подагры при сниженной функции почек. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(13):24-9 [Novikova AM, Yeliseyev MS. Treatment of gout with reduced kidney function. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2020;16(13):24-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-13-24-29
27. Stamp L, Merriman T, Barclay M, et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):170-4. DOI:10.1007/s40264-013-0084-0
28. Елисеев М.С., Новикова А.М. По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. *ПМЖ*. 2020;7:39-42 [Yeliseyev MS, Novikova AM. Cares study: cardiovascular safety of febuxostat. *PMJ*. 2020;7:39-42 (in Russian)]. EDN: EYFGFW
29. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017;10:393-401.
30. Singh JA, Ramachandran R, Yu S, Curtis JR. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:76. DOI:10.1186/s12872-017-0513-6
31. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):174-83. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.05.005
32. Golmohammadi S, Almasi A, Manouchehri M, et al. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(4): 286-93.
33. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(20):2407-11. DOI:10.1161/hc4501.098928

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «CONSILIUM MEDICUM»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «CONSILIUM MEDICUM» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические случаи, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

## ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации(й), на базе которой(ых) выполнена работа.

**Все материалы пересылаются в редакцию только по электронной почте [editor@omnidocstor.ru](mailto:editor@omnidocstor.ru)**

Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

**Все компоненты статьи должны быть в одном файле, в формате Word. Статья должна включать:**

- 1) титульный лист;
- 2) резюме (для оригинальных статей) или аннотацию (для клинических наблюдений и обзоров) на русском и английском языках (не более 250 слов);
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) дисклеймеры на русском и английском языках: раскрытие интересов; сведения о финансировании; вклад авторов; этические протоколы (место проведения, дата, номер протокола); информированное согласие пациентов;
- 10) библиографию;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо, в случае заимствования иллюстраций указать источники и тип лицензии);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

**Титульный лист должен содержать:**

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках; не более 250 знаков с пробелами, с указанием дизайна исследования в конце и через двоеточие).
2. Полные ФИО авторов на русском языке, полные ФИО авторов на английском языке согласно ORCID авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** фамилии, полностью имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и телефоны всех авторов, ORCID\*.

\*При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>

ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

5. Полные фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, e-mail, номер телефона, ORCID автора, ответственного за контакты с редакцией.

6. Колонититул (сокращенный заголовок) для размещения сверху страниц в журнале.

**Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированное резюме** объемом от 200 до 250 слов, включающее рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском языках).

**К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).**

**После резюме или аннотации приводятся «Ключевые слова»** (от 5 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

## Текст

Объем оригинальной статьи (включая выходные данные и библиографию) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 30 тыс. знаков с пробелами.

## Структура оригинальных статей

**Введение.** Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материалы и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

**Результаты.** Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте следует упоминать только наиболее важные данные из таблиц и рисунков. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

**Заключение.**

**Раскрытие интересов.** Отражаются все существенные конфликты интересов (после текста статьи, перед списком литературы). В случае их отсутствия отмечается: «Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов».

**Литература/References.** Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования. Инициалы авторов должны стоять перед фамилиями (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка литературы приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

**Иллюстрации** (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

**Редакция оставляет за собой право рекомендаций по сокращению и редактированию статей.**

**Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются.**