

CONSILIUM MEDICUM

Том 27, №12, 2025

VOL. 27, No. 12, 2025

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ COMORBIDITY IN INTERNAL MEDICINE

Влияние МАЖБП на качество жизни и нейропсихологический статус у пациентов в постковидном периоде

■ ВИЧ-ассоциированная неходжкинская лимфома почки с синдромом диссеминации в легких

■ Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь – удручающая коморбидность в XXI веке

■ Медицинский профиль пациента с нарушением дыхания во сне

■ Выбор лечебной тактики при легких и среднетяжелых формах язвенного колита

■ Прогностический подход к оценке осложнений периферической венозной катетеризации

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 27, №12, 2025

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое 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 Единый государственный перечень научных изданий – «Белый список» (Уровень 1).

Журнал представлен в НЭБ elibrary.ru (ядро РИНЦ), Ulrichsweb Global Serials Directory, CyberLeninka.

Журнал индексируется в РИНЦ (RSCI), RusMed, Google Scholar, DOAJ, CrossRef, WorldCat, Scilit.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

академик РАН, д.м.н., профессор, и.о. ректора,
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Ответственные редакторы выпуска, Consilium Medicum 2025, том 27, №12

Насонов Евгений Львович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой,
Москва, Россия

Маев Игорь Вениаминович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский университет медицины,
Москва, Россия

Яхно Николай Николаевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет),
Москва, Россия

Ткачева Ольга Николаевна,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-
клинический центр,
Москва, Россия

Авдеев Сергей Николаевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский
институт пульмонологии,
Москва, 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».

115054, Российская Федерация, Москва,
ул. Дубининская, д. 20, офис 95

Печатная версия журнала распространяется по подписке.

Электронная версия журнала публикуется в открытом доступе и распространяется по лицензии CC BY-NC-SA 4.0.

Тираж: 39 900 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Рекламные материалы промаркированы в соответствии с Федеральным законом «О рекламе» №38-ФЗ РФ и публикуются в соответствии с рекламной [политикой журнала](#).

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

Все права защищены. 2025 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: ConsiliumMedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 311)
a.antonova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Научный редактор:

Татьяна Башарина

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 27, NO. 12, 2025

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes articles of original studies and reviews primarily covers the practical aspects of diagnosis and treatment of a broad spectrum of diseases, as well as information on the most important and actual theoretical and practical issues of health care and medical science. The journal is multidisciplinary within the medicine and covers a wide range of research topics. One of the key features of the journal is cross-cutting articles addressed to a huge auditory of healthcare professionals and researchers from different fields of medicine and for interdisciplinary teams. Ahead of original studies and reviews the journal provides clinical case reports with severe, rare and difficult for diagnoses diseases.

Available at: eLibrary.ru platform, Ulrichsweb Global Serials Directory, CyberLeninka.

Indexed in: Russian Science Citation Index, RUS White list of Scientific Journals (level 1), Google Scholar, RusMed, DOAJ, CrossRef, WorldCat, Scilit.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2025, Volume 27, No. 12

Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Igor V. Maev,

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

Nikolai N. Iakhno,

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

Olga N. Tkacheva,

M.D., Ph.D. Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA.

Dubininskaya str 20 (office 95), Moscow, 115054, Russian Federation.

The print version of the journal is available by subscription.

The electronic version is published Open Access and is distributed under a CC BY-NC-SA 4.0 license.

Circulation: 39 900 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. [The advertising policy](#) is consistent with the principles mentioned in the Recommendations on Publication Ethics Policies for Medical Journals which issued by the World Association of Medical Editors (WAME).

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

All rights reserved. 2025.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: ConsiliumMedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 311)

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russian Federation

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Science Editor: Tatiana Basharina

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and Layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow,
Russian Federation



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

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

НЕВРОЛОГИЯ

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

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

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

НЕФРОЛОГИЯ

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

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ПЕДИАТРИЯ

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

РЕВМАТОЛОГИЯ

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

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

- ID Ерочкин И.А., профессор (Москва)
- ID Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
- ID Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

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

ФТИЗИАТРИЯ

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

ХИРУРГИЯ

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

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)

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. Zhironov, 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)

DERMATOVENEROLOGY

- ▣ Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
- ▣ Aida G. Gadzhigorieva, MD (Moscow, Russia)
- ▣ Mikhail V. Zhuchkov, MD (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)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

- ▣ Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
- ▣ Igor E. Tyurin, 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)

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)

GASTROENTEROLOGY

- ▣ 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)
- ▣ Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
- ▣ Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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

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)

INTERNAL MEDICINE

- ▣ Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
- ▣ Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Andrey V. Zaborovskiy (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)
- ▣ Dmitriy I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
- ▣ Evgenia V. Shikh, 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)

NEUROLOGY

- ▣ Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Olga V. Vorobeva, 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)

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)

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 (Moscow, 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

- ▣ 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)
- ▣ Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

- ▣ Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

- ▣ Sergey N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
- ▣ Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
- ▣ Andrey A. Zaytsev, 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)
- ▣ Alexander 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)

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)

UROLOGY AND ANDROLOGY

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Влияние МАЖБП на качество жизни и нейропсихологический статус у пациентов в постковидном периоде: кросс-секционный анализ

Т.А. Туранкова, Е.А. Вердиян, М.В. Новикова, А.Ю. Бражников, Ч.С. Павлов

725

ОБЗОР

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь – удручающая коморбидность в XXI веке

В.А. Ахмедов

732

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай гранулематозного интерстициального нефрита у молодой пациентки с неспецифическим язвенным колитом

А.Ю. Мартынов, Й. Латифату, Н.Д. Рябухина

739

ОБЗОР

Выбор лечебной тактики при легких и среднетяжелых формах язвенного колита

О.В. Головенко, И.Д. Лоранская, А.М. Осадчук

744

ОБЗОР

Синдром Сильвера–Рассела: обзор литературы

А.А. Антонова, Г.Р. Сагитова, Г.А. Яманова, М.Т. Юнусова, М.Р. Бекмурзаева, А.Ш. Газуева, В.М. Серета

750

ОБЗОР

Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: патофизиологические и клинические взаимосвязи, особенности терапии

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская, Л.В. Масловский, О.Н. Минушкин

754

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Связь кишечного микробиома и метаболома у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с динамикой лабораторных показателей после бариатрических вмешательств

Е.А. Шестакова, Н.С. Клименко, Е.В. Покровская, М.С. Синеокая, С.И. Кошечкин, В.Е. Одинцова, М.В. Шестакова 

762

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Медицинский профиль пациента с нарушением дыхания во сне

М.А. Будковая, П.М. Дахадаева, М.И. Музыкин, В.А. Бурлетова, К.О. Самсонова, А.А. Асламбекова 

771

ОБЗОР

Макрофаги в коже: роль в физиологических процессах и в ответе на косметологические процедуры

Л.В. Кирсанова, Е.Р. Аравийская, М.Г. Рыбакова, Е.В. Соколовский, А.И. Богатенков

776

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Применение комплекса аминокислот, холина и витаминов группы В для улучшения ранней стадии стеатозного заболевания печени, сопряженного с метаболической дисфункцией

Natalija Murane, Klinta Luize Sprudza, Jelena Ivanova, Polina Zalizko

784

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомы почки с синдромом диссеминации в легких

Л.И. Целищева, Е.И. Афанасьев, Е.А. Ларионова, А.Д. Перевощикова, Д.В. Ополонский

794

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Оценка переносимости и эффективности фитопрепарата «ПростОптим» при комбинированной терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, клинически проявляющейся симптомами нижних мочевых путей легкой и средней степени выраженности

А.С. Аль-Шукри, М.Р. Коломийцева

800

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Анализ клинических факторов риска развития осложнений периферической венозной катетеризации

Л.Ю. Архиреева, О.В. Мидленко, В.И. Мидленко, А.А. Архиреева

807

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Особенности диагностики тромбоэмболии легочной артерии у госпитализированных пациентов с COVID-19

Д.В. Абрамов, А.В. Смолькина, М.В. Мензоров, А.В. Бырина, Д.Д. Никишина


812

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Оценка эквивалентности in vitro таблеток ривароксабана

И.Е. Смехова, С.В. Оковитый

818

 Электронная статья. Полную версию номера читайте на сайте <https://consilium.orscience.ru>

Contents

	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Impact of MAFLD on quality of life and neuropsychological status in post-COVID patients: a cross-sectional analysis	
Taisiia A. Turankova, Eva A. Verdiyana, Marina V. Novikova, Alexey Iu. Brazhnikov, Chavdar S. Pavlov	725
	REVIEW
Metabolically associated fatty liver disease and cholelithiasis – depressing comorbidity in XXI century	
Vadim A. Akhmedov	732
	CASE REPORT
A clinical case of granulomatous interstitial nephritis in a young patient with nonspecific ulcerative colitis	
Alexey Yu. Martynov, Yaya Latifatou, Natalya D. Ryabukhina	739
	REVIEW
The choice of treatment approach for mild and moderate ulcerative colitis	
Oleg V. Golovenko, Irina D. Loranskaia, Alexey M. Osadchuk	744
	REVIEW
Silver–Russell syndrome: a literature review	
Alyona A. Antonova, Gulnara R. Sagitova, Galina A. Yamanova, Markha T. Yunusova, Malika R. Bekmurzaeva, Aminat Sh. Gazueva, Vasily M. Sereda	750
	REVIEW
Combination of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: Pathophysiological and clinical relationships and specific features of therapy	
Tatiana B. Topchii, Maria D. Ardatskaya, Leonid V. Maslovskii, Oleg N. Minushkin	754
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Association of the gut microbiome and metabolome with the dynamics of laboratory parameters in individuals with type 2 diabetes and obesity after bariatric surgery	
Ekaterina A. Shestakova, Natalia S. Klimenko, Elena V. Pokrovskaya, Maria S. Sineokaya, Stanislav I. Koshechkin, Vera E. Odintsova, Marina V. Shestakova 	762
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Medical profile of a patient with obstructive sleep apnea	
Marina A. Budkovaia, Patimat M. Dakhadaeva, Maxim I. Muzikin, Victoria A. Burletova, Kseniya O. Samsonova, Anzhela A. Aslambekova 	771
	REVIEW
Macrophages in the skin: role in physiological processes and in response to cosmetic procedures	
Lesia V. Kirsanova, Elena R. Araviiskaia, Margarita G. Rybakova, Evgeny V. Sokolovskiy, Alexey I. Bogatenkov	776
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Complex of amino acids, choline, and B-group vitamins for the improvement of early-stage metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Translation to Russian)	
Natalija Murane, Klinta Luize Sprudza, Jelena Ivanova, Polina Zalizko	784
	CASE REPORT
A clinical case of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma of the kidney with pulmonary dissemination syndrome	
Liudmila I. Tselishcheva, Efim I. Afanasiev, Ekaterina A. Larionova, Alina D. Perevoshchikova, Dmitriy V. Opolonskiy	794
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Assessment of the tolerability and efficacy of ProstOptima in combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia and mild-to-moderate lower urinary tract symptoms	
Adel S. Al-Shukri, Maria R. Kolomiitseva	800
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Analysis of clinical risk factors for complications of periferal venous catheterization	
Larisa Yu. Arkhireeva, Oleg V. Midlenko, Vladimir I. Midlenko, Anastasia A. Arkhireeva	807
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
Diagnostic features of pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19	
Dmitriy V. Abramov, Antonina V. Smolkina, Maksim V. Menzorov, Anna V. Byrina, Daria D. Nikishina	812
	ORIGINAL STUDY ARTICLE
In vitro equivalence assessment of rivaroxaban tablets	
Irina E. Smekhova, Sergey V. Okovityi	818

Влияние МАЖБП на качество жизни и нейропсихологический статус у пациентов в постковидном периоде: кросс-секционный анализ

Т.А. Туранкова^{✉1}, Е.А. Вердиян¹, М.В. Новикова², А.Ю. Бражников¹, Ч.С. Павлов^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. С ростом заболеваемости метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) у пациентов с метаболическим синдромом все чаще отмечаются ухудшение нейрокognитивных функций, депрессия и тревожность. Схожие жалобы наблюдаются при постковидном синдроме. Данный спектр нарушений представляет огромное социально-экономическое бремя, значительно влияя на качество жизни и работоспособность.

Цель. Оценить качество жизни, психоэмоциональный и когнитивный статус у пациентов с МАЖБП, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию (COVID-АП).

Материалы и методы. В поперечном исследовании методом телефонного анкетирования среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-АП в период 12.2021–01.2022, изучались: потребность в последующей госпитализации и любое обращение за медицинской помощью после выписки из стационара; работоспособность; нарушения памяти; уровень стресса и качества жизни с использованием валидированных шкал оценки.

Результаты. В итоговый анализ включен 71 пациент: 17 – с подтвержденным диагнозом МАЖБП и 54 – контрольной группы. Группы являлись сопоставимыми по полу ($p=0,55$) и возрасту ($p=0,935$). В группе МАЖБП чаще отмечались нарушение толерантности к глюкозе ($p<0,001$) и потребность в приеме препаратов и/или поддержании диеты для снижения сахара, возникшие после перенесенной COVID-АП (отношение шансов – ОШ 6,22; $p=0,015$). У пациентов с МАЖБП выявлены: снижение качества жизни за счет трудностей в повседневной жизни (ОШ 17,967; $p<0,001$), повышенного уровня тревожности и депрессии (ОШ 3,491; $p=0,031$), снижения удовлетворенности здоровьем ($p=0,014$); проблемы, связанные с забывчивостью и запоминанием ($p=0,036$), кратковременной памятью ($p=0,013$). Пациенты с МАЖБП чаще испытывали сомнения в своих способностях справиться с личными проблемами ($p=0,004$), отмечали неудовлетворенность своей работоспособностью ($p<0,001$).

Заключение. МАЖБП существенно влияет на качество жизни, повышает риск психологического стресса и депрессии, ухудшает память и когнитивные функции, а также снижает работоспособность. Необходимы интегрированные клинические подходы, учитывающие как метаболические, так и постковидные нарушения, для улучшения общих результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19, постковидный синдром, длительный COVID, качество жизни

Для цитирования: Туранкова Т.А., Вердиян Е.А., Новикова М.В., Бражников А.Ю., Павлов Ч.С. Влияние МАЖБП на качество жизни и нейропсихологический статус у пациентов в постковидном периоде: кросс-секционный анализ. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):725–731.

DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203437

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Impact of MAFLD on quality of life and neuropsychological status in post-COVID patients: a cross-sectional analysis

Taisiia A. Turankova^{✉1}, Eva A. Verdiyan¹, Marina V. Novikova², Alexey Iu. Brazhnikov¹, Chavdar S. Pavlov^{1,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. With the increasing prevalence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) among patients with metabolic syndrome, there is a growing incidence of neurocognitive decline, depression, and anxiety. Similar complaints are observed in post-COVID syndrome. This spectrum of disorders poses a significant socio-economic burden, substantially impacting quality of life and work capacity.

Aim. To assess the quality of life, psycho-emotional, and cognitive status of patients with MAFLD who recovered from COVID-19-associated pneumonia (COVID-AP).

Materials and methods. In a cross-sectional study utilizing telephone surveys, patients hospitalized for COVID-AP between December 2021 and January 2022 were evaluated for the need for subsequent hospitalization and any medical consultations after discharge; work capacity; memory impairments; stress levels; and quality of life using validated assessment scales.

Results. A total of 71 patients were included in the final analysis: 17 patients with confirmed MAFLD and 54 controls. The groups were comparable by sex ($p=0,55$) and age ($p=0,935$). The MAFLD group demonstrated a higher frequency of impaired glucose tolerance ($p<0,001$) and a need for medication and/or dietary interventions to control blood sugar following COVID-AP (odds ratio – OR 6.22; $p=0,015$). Patients with MAFLD showed reduced quality of life due to difficulties in daily activities (OR 17.967; $p<0,001$), increased levels of anxiety and depression (OR 3.491; $p=0,031$), decreased health satisfaction ($p=0,014$); issues related to forgetfulness and memory ($p=0,036$), and short-term memory ($p=0,013$). MAFLD patients more frequently reported doubts about their ability to cope with personal problems ($p=0,004$) and dissatisfaction with their work capacity ($p<0,001$).

Conclusion. MAFLD significantly impairs quality of life, increases the risk of psychological stress and depression, worsens memory and cognitive functions, and reduces work capacity. Integrated clinical approaches addressing both metabolic and post-COVID complications are necessary to improve overall patient outcomes.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19, post-COVID syndrome, long COVID, quality of life
For citation: Turankova TA, Verdiyana EA, Novikova MV, Brazhnikov Alu, Pavlov ChS. Impact of MAFLD on quality of life and neuropsychological status in post-COVID patients: a cross-sectional analysis. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):725–731. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203437

Введение

Недавно принятые критерии для постановки диагноза метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) позволяют своевременно и более эффективно выявлять пациентов с сопутствующими факторами риска, более высоким риском прогрессирования фиброза, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности, чем ранее используемые для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1]. МАЗБП все чаще рассматривается не только как заболевание печени, но и как системное расстройство, существенно влияющее на качество жизни, психологическое здоровье, когнитивные функции и работоспособность.

По имеющимся данным, качество жизни у пациентов с МАЗБП может быть значительно снижено по сравнению со здоровыми людьми. Продemonстрировано, что степень стеатоза ($p < 0,001$) и фиброза ($p < 0,001$) печени негативно коррелирует с показателями здоровья, связанными с качеством жизни (Health Related Quality of Life – HRQoL), что свидетельствует о снижении физического и психического благополучия [2]. Крупное исследование на основе национального опроса в Корее также показало наличие связи МАЗБП со снижением качества жизни ($p = 0,013$) и повышенным стрессом ($p = 0,016$) после поправки на значимые переменные, включая возраст, пол, уровень образования, употребление табака и алкоголя [3]. В ходе национального многоцентрового исследования среди жителей Китая с НАЖБП выявлено, что HRQoL нарушен во всех шести областях (абдоминальные симптомы, активность, эмоциональность, усталость, системные симптомы и беспокойство), оценка (стеатоз – $5,67 \pm 0,87$; стеатогепатит – $5,17 \pm 1,00$; цирроз – $5,17 \pm 1,02$) снижается по мере прогрессирования заболевания [4]. N. Samala и соавт. продемонстрировали, что процент жировой массы тела у пациентов с НАЖБП отрицательно коррелировал со всеми шкалами Short form 36 (SF-36), приводя к снижению качества жизни. При этом пациенты с НАЖБП даже без выраженного фиброза имели значительно более низкие показатели качества жизни по сравнению с контрольной группой и общей популяцией ($p < 0,0001$) [5].

В условиях роста метаболических нарушений и МАЗБП [6] важно помнить, что такие пациенты имели более высокий риск тяжелого течения COVID-19 [7]. Патогенез поражения печени при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 не до конца ясен и включает несколько факторов: прямое вирусное воздействие, цитокиновый шторм, иммуноопосредованный гепатит, гипоксическое повреждение и токсичность от лекарств [8–10]. Сочетание этих факторов может привести к повышению уровня печеночных трансаминаз, тяжелым повреждениям печени, увеличивать риск неблагоприятных последствий, таких как прогрессирование печеночной недостаточности и повышение смертности [11].

По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно у 10–20% людей, выздоровевших после первоначально перенесенной болезни COVID-19, отмечаются различные среднесрочные и долгосрочные последствия. Состояние, проявляющееся совокупностью таких долгосрочных симптомов, как утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, снижение способности человека вести нормальную повседневную деятельность, диагностируемое медицинским работником не ранее чем через 3 мес после перенесенного COVID-19, принято называть постковидным синдромом или «длительным COVID» [12].

Помимо депрессии и тревожности симптомы, наблюдаемые у пациентов с «длительным COVID», могут напоминать синдром хронической усталости, который включает в себя сильную изнуряющую усталость, боль, нейрокогнитивные нарушения, проблемы со сном, а также симптомы, указывающие на вегетативную дисфункцию. Среди наиболее часто наблюдаемых когнитивных нарушений отмечают проблемы с концентрацией внимания, дефицит кратковременной памяти, общую потерю памяти, специфическое снижение внимания, языковых и практических способностей, кодирования и беглости речи, нарушение исполнительных функций и психомоторной координации [13]. Многочисленные исследования также подчеркивают снижение работоспособности и переносимости физических нагрузок, которые являются значимыми факторами, влияющими на долгосрочную выживаемость [14, 15]. По имеющимся данным, нейрокогнитивные проявления сохраняются значительно дольше, чем респираторные и желудочно-кишечные, в том числе и изменения в микробиоте кишечника [16].

Отмечалось, что у пациентов с МАЗБП, перенесших COVID-19, часто сохранялись симптомы усталости, нарушений сна и сниженной физической активности, что значительно ухудшало их качество жизни [17]. В то же время длительные психоэмоциональные расстройства, включая тревогу, депрессию и посттравматический стресс, распространены среди пациентов с постковидным синдромом, часто выявляются при МАЗБП [18]. При этом наличие тревожности или депрессии может влиять на мотивацию и приверженность лечению при хронических заболеваниях, чрезмерное потребление пищи в таких ситуациях может быть способом справиться со стрессом или источником положительных эмоций [19–21]. Показано, что снижение физической активности во время и после COVID-19 ассоциировалось с усугублением степени жирового гепатоза у пациентов с МАЗБП [22].

Таким образом, возможно взаимное влияние МАЗБП и постковидного синдрома, что усугубляет нарушения психического здоровья и оказывает значительное влияние на качество жизни, работоспособность и когнитивные функции. Комплексный подход к лечению пациентов с МАЗБП после COVID-19 должен включать не только коррекцию метаболических нарушений, но и поддержку когнитивного и психологического здоровья.

Материалы и методы

Данное исследование является продолжением проведенного в период пандемии COVID-19 когортного проспективного исследования, показавшего отрицательное влияние МАЗБП на течение COVID-19-ассоциированной пневмонии (COVID-АП) [23]. В него включены 100 пациентов в возрасте старше 18 лет, в период с ноября 2021 по январь 2022 г. получавшие стационарное лечение по поводу лабораторно подтвержденной COVID-АП. Во время госпитализации после подписания формы информированного согласия для исключения риска возможной алкогольной зависимости всеми пациентами заполнена анкета AUDIT [15], по данным анамнеза и лабораторных исследований (маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции) исключены возможные вторичные причины жировой дистрофии печени. На основании подтвержденного по данным компьютерной томографии (КТ) наличия стеатоза печени в сочетании с одним из факторов метаболическо-

Таблица 1. Динамика изменения массы тела и ИМТ в исследуемой когорте

Table 1. Trends of body weight and BMI in the study cohort

	Группа МАЖБП		Группа контроля		p-value
	Me	SD	Me	SD	
Масса тела, кг, исходный	95,35	18,08	80,09	15,41	0,001
Масса тела, кг, на момент опроса	96,82	17,56	81,35	15,26	0,001
Рост, см	170,65	9,80	169,35	8,92	0,612
ИМТ, кг/м ² , исходный	32,73	5,36	28,07	5,72	0,004
ИМТ, кг/м ² , на момент опроса	33,26	5,35	28,48	5,57	0,003

Примечание. Me – медиана, SD – стандартное отклонение.
Note. Me, median; SD, standard deviation.

го синдрома устанавливался диагноз МАЖБП [16]. Критериями стеатоза печени на основании КТ служили один или несколько следующих признаков: плотность печени <40 HU; ослабление плотности печени по крайней мере на 10 HU менее, чем у селезенки; отношение ослабления плотности печени к селезенке менее 0,9 [17].

В ходе поперечного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) №23-24 от 19.09.2024, исследователем, ослепленным к результатам ранее полученных данных [23], проводилось телефонное анкетирование. Для оценки отдаленных последствий COVID-АП изучались: потребность в последующей госпитализации после выписки из стационара по любому поводу, развитие синдрома артериальной гипертензии – АГ (потребность в приеме антигипертензивных препаратов), синдрома нарушения толерантности к глюкозе и/или сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Для оценки работоспособности (F12.1-F12.4 WHOQOL: Measuring Quality of Life [12]), нарушения внимания и памяти (Memory Complaint Scale [24]), уровня стресса (Perceived Stress Scale – PSS-4 [25]) и качества жизни (опросник EQ-5D-5L [26]) использовались валидированные шкалы.

Для выбора статистического критерия оценки количественных переменных предварительно проведено сравнение их распределения с нормальным (отдельно для каждой из групп) с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении для оценки статистической значимости различий применен критерий Стьюдента. Если распределение параметра хотя бы в одной из групп статистически значимо отличалось от нормального, выбирался критерий Манна–Уитни. Значения нормально распределенных переменных представлены как средняя (M) ± стандартное отклонение (SD). При несоответствии распределения переменной нормальному значению переменных представлено как медиана (Me) и 25 и 75-й квартили. Для оценки статистической значимости различий значений качественных переменных использовался хи-критерий или точный критерий Фишера (в том случае, если более чем в 25% ячеек ожидаемые значения оказались меньше 5). За уровень значимости принято $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS, версия 22.

Результаты

Из 100 изначально включенных пациентов после проведения анкетирования с применением опросника AUDIT

исключен 1 участник в связи с выявленным злоупотреблением алкоголем (результат – 17 баллов). На основании клинических данных, анамнеза, а также результатов измерения плотности печени и селезенки с помощью КТ исследуемые распределены на две подгруппы: основную (25 пациентов с МАЖБП) и контрольную (74 пациента). Между этими группами не отмечено различий по полу ($p=0,586$) и среднему возрасту ($p=0,965$). Также различия отсутствовали по частоте встречаемости АГ в анамнезе ($p=0,525$) и СД 2 ($p=0,069$). При этом ожирение (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м²) значительно чаще регистрировалось среди пациентов с МАЖБП по сравнению с контрольной группой (68% против 29,73%; $p < 0,001$). В группе с МАЖБП зарегистрированы более высокие показатели ИМТ ($32,53 \pm 5,04$ против $27,86 \pm 5,26$; $p < 0,001$), а также окружность талии превосходила аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,001$).

Во время госпитализации в группе с установленным диагнозом МАЖБП ($n=25$) умерли 3 пациента, в группе контроля – 0. На момент проведения телефонного опроса в ноябре 2024 г. умерли 3 пациента в группе МАЖБП ($n=22$), в группе контроля ($n=74$) – 3 (отношение шансов – ОШ 3,737; 95% доверительный интервал – ДИ 0,697–20,02; $p=0,262$). В ходе телефонного анкетирования исключены пациенты, с которыми не удалось связаться или отказавшиеся от участия.

В итоговый анализ включены 17 пациентов из группы МАЖБП и 54 – контрольной группы. Группы являлись сопоставимыми по полу ($p=0,55$) и возрасту ($56,88 \pm 14,71$ против $57,24 \pm 15,90$; $p=0,935$).

У пациентов в группе с МАЖБП отмечалась более высокая масса тела и, как следствие, – повышенный ИМТ исходно и на момент опроса (табл. 1). В среднем ИМТ увеличился на $0,53 \pm 1,60$ в группе МАЖБП и на $0,42 \pm 1,91$ в группе контроля, однако данные изменения не являлись значимыми (соответственно $p=0,192$ и $0,112$).

Между группой МАЖБП и группой контроля не отмечено значимых различий по наличию синдрома АГ на момент опроса: 58,8 и 48,1% соответственно (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,51–4,63; $p=0,443$), не отмечалось тенденции к увеличению потребности в назначении лекарственной терапии по поводу гипертонической болезни ($p=0,195$).

На момент проведения опроса в группе МАЖБП у 3 (17,6%) пациентов имелся СД 2, у 6 (35,3%) – нарушение толерантности к глюкозе, в группе контроля – 7 (13%) и 1 (1,9%) соответственно ($p < 0,001$). В группе МАЖБП чаще отмечалась потребность в приеме препаратов и/или поддержании диеты для снижения сахара после перенесенной COVID-АП: 7 (77,8%) и 1 (12,5%) пациент; ОШ 6,22; 95% ДИ 0,963–40,22; $p=0,015$.

Не выявлено различий между группами по потребности в последующей госпитализации: 7 (41,2%) опрошенных из группы МАЖБП и 12 (22,2%) пациентам из группы контроля она потребовалась от 1 до 3 раз (ОШ 2,44; 95% ДИ 0,77–7,81; $p=0,22$).

Результаты оценки качества жизни показали, что по каждому из пяти доменов (1 – подвижность; 2 – уход за собой; 3 – повседневная деятельность; 4 – боль/дискомфорт и 5 – тревога/депрессия) средний балл в группе МАЖБП оказался выше, чем в контрольной (рис. 1).

Значимые различия получены в домене повседневной деятельности: 64,7% пациентов с МАЖБП испытывали трудности при выполнении привычных бытовых задач против 35,3% в контрольной группе (ОШ 17,967; 95% ДИ 4,634–69,656; $p < 0,001$). Пациенты с МАЖБП значительно чаще испытывали выраженные симптомы тревоги и депрессии: 70,6% по сравнению с 31,5% в контрольной группе (ОШ 3,491; 95% ДИ 1,077–11,32; $p=0,031$); табл. 2.

При оценке состояния своего здоровья на «сегодняшний день» (на момент опроса) по шкале от 0 (наихудшее) до 100

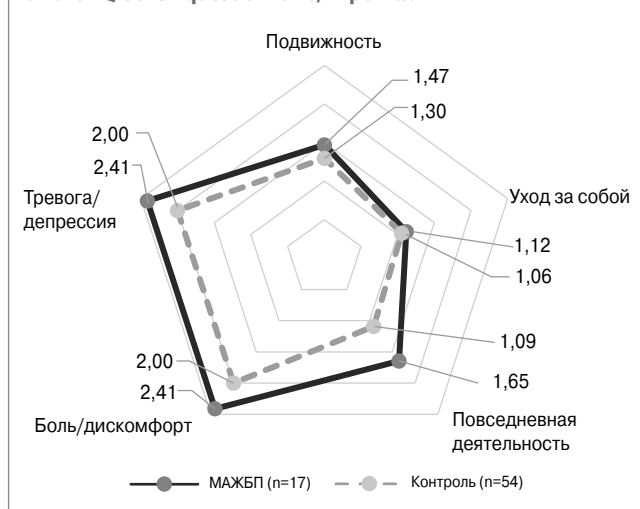
Таблица 2. Оценка качества жизни EQ-5D-5 L

Table 2. Quality of life assessment using EQ-5D-5L

Оценка качества жизни, абс. (%)		Группа МАЖБП (n=17)	Группа контроля (n=54)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Подвижность	Есть некоторые трудности	8 (47,1)	9 (52,9)	2,11 (0,691–6,452)	0,185
	Не испытываю трудностей	16 (29,6)	38 (70,4)		
Уход за собой	Есть некоторые трудности	2 (11,8)	3 (5,6)	2,267 (0,346–14,848)	0,587
	Не испытываю трудностей	15 (88,2)	61 (94,4)		
Повседневная деятельность	Есть некоторые трудности	11 (64,7)	6 (35,3)	17,967 (4,634–69,656)	<0,001
	Не испытываю трудностей	5 (9,3)	49 (90,7)		
Боль/ дискомфорт	Крайне сильная	0 (0)	1 (1,9)	2,585 (0,80–8,343)	0,105
	Умеренная	12 (70,6)	25 (46,3)		
	Не испытываю	5 (29,4)	28 (51,9)		
Тревога/ депрессия	Крайне сильная	0 (0)	5 (9,3)	3,491 (1,077–11,32)	0,031
	Умеренная	12 (70,6)	17 (31,5)		
	Не испытываю	5 (29,4)	32 (59,3)		

Рис. 1. Сравнительная оценка качества жизни на основании анкеты EQ-5D-5L в баллах.

Fig. 1. Comparative assessment of the quality of life based on the EQ-5D-5L questionnaire, in points.



(наилучшее) наблюдались значимые различия: 70 [65–80] в группе МАЖБП и 80 [70–90] – в группе контроля ($p=0,014$).

Оценка нарушения памяти и внимания по шкале Memory Complaint Scale показала, что участники из группы МАЖБП значимо чаще жаловались на случаи забывчивости и проблемы с запоминанием ($p=0,036$), в том числе услышанного/прочитанного только что ($p=0,013$); расценивали свою память хуже, чем у людей того же возраста ($p=0,047$), и связывали это с перенесенной COVID-АП ($p=0,002$), в то же время это не влияло на их повседневную деятельность ($p=0,206$); табл. 3. Изучение состояния памяти по шкале от 1 до 10 не показало значимых различий: 7 [6,5–8] в группе МАЖБП и 8 [7–9] – в группе контроля ($p=0,075$).

Оценка результатов шкалы воспринимаемого стресса (PSS-4) показала, что среди пациентов с МАЖБП значительно выше доля тех, кто испытывал снижение уверенности в собственных силах: 70,6% группы МАЖБП отвечали, что «иногда» чувствовали себя уверенными в решении личных проблем, тогда как в контрольной группе этот показатель составлял 22,2% ($p=0,004$). Напротив, в контрольной группе чаще сообщали о состоянии высокой уверенности и удовлетворенности (61,1% отвечали «часто»). Что касается чувства накопления трудностей, с которыми нельзя справиться, разница между группами не достигла статистической значимости ($p=0,068$), однако в группе

Таблица 3. Шкала нарушения памяти и внимания

Table 3. Memory and Attention Impairment Scale

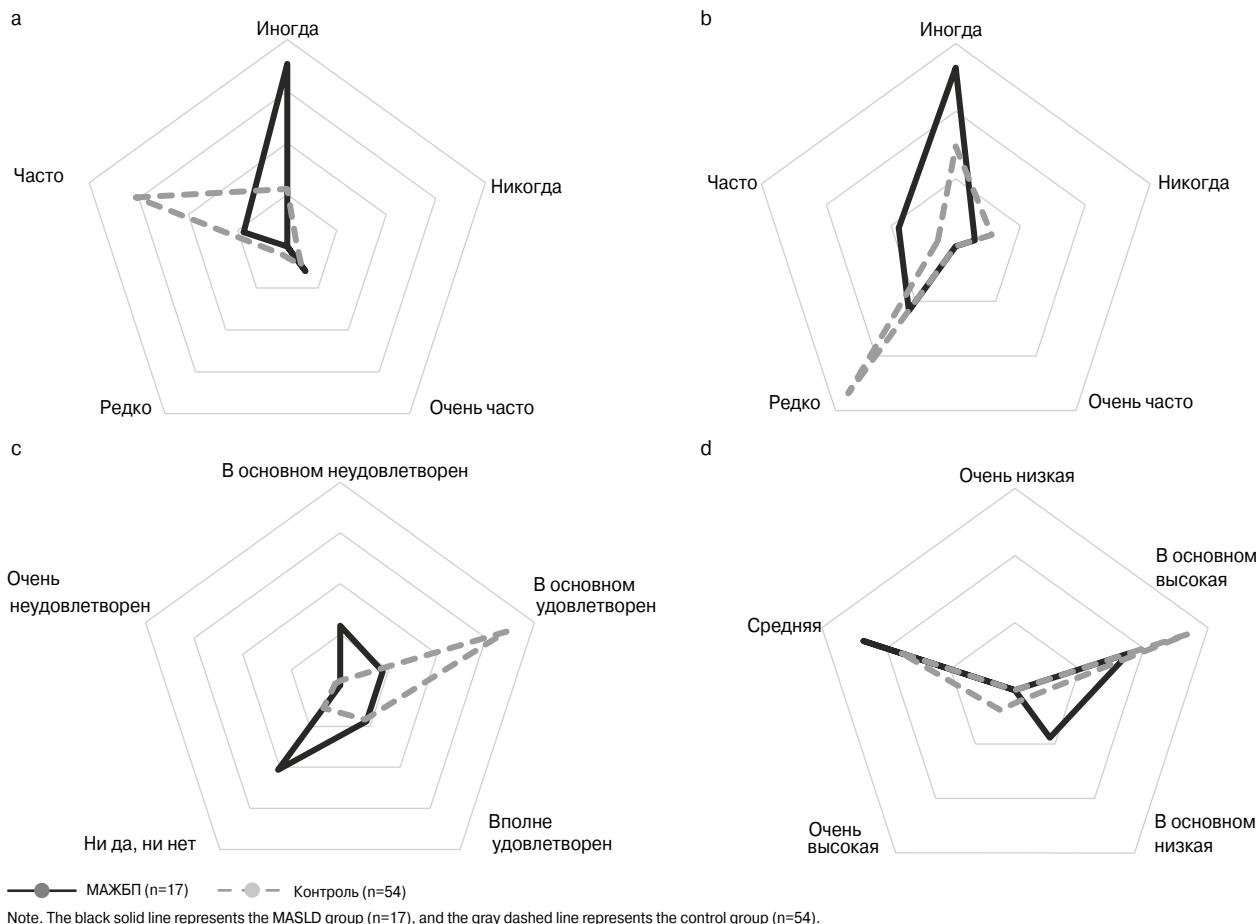
Memory Complaint Scale, абс. (%)		Группа МАЖБП (n=17)	Группа контроля (n=54)	p-value
У вас есть какие-либо проблемы с памятью (забывчивость, проблемы с запоминанием)?	Да	12 (70,6)	20 (37)	0,052
	Затрудняюсь ответить	2 (11,8)	12 (22,2)	
	Нет	3 (17,6)	22 (40,7)	
Как часто это случается?	Иногда	7 (41,2)	17 (31,5)	0,036
	Редко	4 (23,5)	30 (55,6)	
	Часто	6 (35,3)	7 (13)	
Эта проблема затрудняет (ухудшает) вашу повседневную деятельность?	Иногда	10 (58,8)	19 (35,2)	0,206
	Нет	6 (35,3)	32 (39,3)	
	Часто	1 (5,9)	3 (5,6)	
Как вы оцениваете вашу память по сравнению с памятью других людей вашего возраста?	Лучше	1 (5,9)	2 (3,7)	0,047
	Намного хуже	4 (23,5)	4 (7,4)	
	Несколько хуже	7 (41,2)	12 (22,2)	
	Так же	5 (29,4)	36 (66,7)	
Как вы считаете, изменилась ли ваша память после перенесенного заболевания?	Значительно	10 (58,8)	9 (16,7)	0,002
	Немного	5 (29,4)	2 (3,7)	
	Нет	2 (11,8)	24 (44,4)	
Вы забываете то, что только что прочитали или услышали (например, в разговоре)?	Иногда	7 (41,2)	16 (29,6)	0,013
	Редко/никогда	6 (35,3)	36 (66,7)	
	Часто	4 (23,5)	2 (3,7)	

МАЖБП отмечалась тенденция к более частым сообщениям о таких состояниях.

Оценка работоспособности проводилась с использованием вопросов из WHOQOL (F12.1-F12.4). При ответе на вопрос о степени удовлетворенности своей способностью работать 23,5% пациентов с МАЖБП отметили, что в основном не удовлетворены, в то время как в контрольной группе лишь 1,9% дали такой ответ ($p<0,001$). Большинство (68,5%) в группе контроля заявили, что они в основном удовлетворены своей работоспособностью. Аналогичные тенденции наблюдались и при самооценке уровня работоспособности: в группе МАЖБП 17,6% оценили свою способность работать как «в основном низкую» по сравнению с 3,7% в контрольной группе ($p=0,102$); рис. 2.

Рис. 2. Оценка воспринимаемого стресса и работоспособности: *a* – шкала воспринимаемого стресса (PSS-4). Как часто за последний месяц вы чувствовали себя уверенным в своих способностях справиться с личными проблемами? ($p=0,004$); *b* – шкала воспринимаемого стресса (PSS-4). Как часто за последний месяц вы чувствовали, что трудностей накапливается так много, что справиться с ними вы не можете? ($p=0,068$); *c* – оценка работоспособности на основании WHOQOL: Measuring Quality of Life. Насколько вы удовлетворены своей способностью работать? ($p<0,001$); *d* – оценка работоспособности на основании WHOQOL: Measuring Quality of Life. Как вы оцениваете свою способность работать? ($p=0,102$).

Fig. 2. Perceived stress and performance assessment: *a* – Perceived Stress Scale (PSS-4). In the last month, how often have you felt confident about your ability to handle your personal problems? ($p=0.004$); *b* – Perceived Stress Scale (PSS-4). In the last month, how often have you felt difficulties were piling up so high that you could not overcome them? ($p=0.068$); *c* – performance assessment based on WHOQOL: Measuring Quality of Life. How satisfied are you with your capacity for work? ($p<0.001$); *d* – performance assessment based on WHOQOL: Measuring Quality of Life. How would you rate your ability to work? ($p=0.102$).



Обсуждение

Нарушение толерантности к глюкозе и стеатоз печени как часть метаболического синдрома имеют схожие механизмы развития и прогрессирования, в том числе инсулинорезистентность, и двунаправленно усиливают риск неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов [27]. В нашей когорте пациентов, перенесших COVID-АП, у пациентов с МАЖБП значимо чаще развивалось нарушение углеводного обмена. Важно отметить, что пациенты со стеатозом печени изначально подвержены более высокому риску развития СД 2: риск возрастает с увеличением тяжести стеатоза (ОШ 5,88; 95% ДИ 4,44–7,81 для средней степени и ОШ 3,22; 95% ДИ 2,56–4,07 – для тяжелой) [28]. В то же время в настоящий момент имеются отдельные данные о том, что COVID-19 может прямо или косвенно способствовать развитию гипергликемии [29]. Метаанализ J. Harding и соавт. продемонстрировал, что люди, перенесшие COVID-19, могут подвергаться повышенному риску развития диабета [30].

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у пациентов в группе МАЖБП достоверно чаще отмечались симптомы тревожности, депрессии, повышенного уровня стресса. Наши данные сопоставимы с результатами метаанализа S. Shea и соавт., показавшего высокую распростра-

ненность среди взрослых с МАЖБП депрессии – 26,3% (95% ДИ 19,2–34%), тревожности – 37,2% (95% ДИ 21,6–54,3%) и стресса – 51,4% (95% ДИ 5,5–95,8%) [18]. В то же время подчеркивается, что значительное количество проблем с психическим здоровьем в целом отмечается у людей с постковидным синдромом [31]. Важно учитывать взаимное влияние этих факторов на общественное здоровье, требуется дополнительно изучить механизмы взаимосвязей между МАЖБП и психическими расстройствами, а также потенциальные общие патофизиологические механизмы [32].

В нашем исследовании у пациентов с МАЖБП наблюдалось значительное снижение субъективной оценки своего состояния, ощущения удовлетворенности своей работоспособностью и когнитивными функциями. С одной стороны, это совпадает с данными о наблюдаемом сохранении усталости и нарушении памяти, сложностях с возвращением к работе более года у пациентов с «длительным COVID» [33, 34], с другой – когнитивные нарушения, особенно дефициты памяти и исполнительных функций, все чаще регистрируются у пациентов с МАЖБП [35].

Наше исследование имеет ряд ограничений: во-первых, малое число участников, связанное с дизайном исследования; во-вторых, мы не учитывали влияние других сопут-

ствующих заболеваний, кроме метаболических, на текущее состояние; в-третьих, в анализе не учитывались причины смерти за прошедшее время после выписки из стационара по поводу COVID-АП.

Заключение

В когорте пациентов, перенесших COVID-АП, у пациентов с МАЖБП чаще отмечалось ухудшение качества жизни за счет трудностей в повседневной жизни, повышенного уровня тревожности и депрессии, а также снижения удовлетворенностью состоянием собственного здоровья. Результаты исследования показали выраженные когнитивные нарушения, неудовлетворенность работоспособностью и способностью справиться с проблемами у пациентов с МАЖБП по сравнению с контрольной группой. Для оценки вклада каждого из двух факторов (постковидный синдром и МАЖБП), влияющих на тяжесть перечисленных нарушений качества жизни, необходимо дальнейшее накопление результатов проспективных исследований.

Раскрытие конфликта 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. Т.А. Туранкова – концептуализация, сбор и курирование данных, формальный анализ, исследование, методология, администрирование проекта, визуализация, написание оригинальной рукописи, написание (обзор и редактирование); Е.А. Вердиян – сбор и курирование данных, исследование, написание оригинальной рукописи, написание (обзор и редактирование); М.В. Новикова – администрирование проекта, руководство (научное), написание оригинальной рукописи, написание – обзор и редактирование; А.Ю. Бражник – формальный анализ, методология, валидация, визуализация, написание оригинальной рукописи, написание (обзор и редактирование); Ч.С. Павлов – методология, руководство (научное), написание оригинальной рукописи, написание (обзор и редактирование). Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. T.A. Turankova – conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, visualization, writing – original draft, writing (review & editing); E.A. Verdiyana – data curation, investigation, writing – original draft, writing (review & editing); M.V. Novikova – project administration, supervision, writing – original draft, writing (review & editing); A.Iu. Brazhnikov – formal analysis, methodology, validation, visualization, writing – original draft, writing (review & editing); Ch.S. Pavlov – methodology, supervision, writing – original draft, writing (review & editing). All authors have read and approved the final manuscript.

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

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

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 одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Се-

ченовский Университет), протокол №23–24 от 19.09.2024. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Minutes No. 23–24 dated 19.09.2024. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

1. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44 [Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-961
2. Said E, Fouad YM, Abo-Amer YEE, et al. Impact of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on Health-Related Quality of Life. *Benha Medical Journal*. 2024;XXX. DOI:10.21608/bmfj.2024.289042.2078
3. Hwang T-I, Han A-L. Quality of Life in Adults with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):13145. DOI:10.3390/ijerph182413145
4. Huang R, Fan J-G, Shi J-P, et al. Health-related quality of life in Chinese population with non-alcoholic fatty liver disease: a national multicenter survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:140. DOI:10.1186/s12955-021-01778-w
5. Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E, et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(13):2980–8.e4. DOI:10.1016/j.cgh.2020.04.046
6. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of NAFLD – Focus on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;210:111648. DOI:10.1016/j.diabres.2024.111648
7. Papagiouvanni I, Kotoulas S-C, Pataka A, et al. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge. *World J Gastroenterol*. 2023;29(2):257–71. DOI:10.3748/wjg.v29.i2.257
8. Yang L, Xie X, Tu Z, et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):255. DOI:10.1038/s41392-021-00679-0
9. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):87. DOI:10.1186/s12929-022-00872-5
10. Lamadrid P, Alonso-Peña M, San Segundo D, et al. Innate and Adaptive Immunity Alterations in Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Its Implication in COVID-19 Severity. *Front Immunol*. 2021;12:692455. DOI:10.3389/fimmu.2021.692455
11. Qi R-B, Wu Z-H. Association between COVID-19 and chronic liver disease: Mechanism, diagnosis, damage, and treatment. *World J Virol*. 2023;12(1):22–9. DOI:10.5501/wjv.v12.i1.22
12. WHOQOL-BREF. The World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100>. Accessed: 08.09.2024.
13. Zawilska JB, Kuczynska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *J Psychiatr Res*. 2022;156:349–60. DOI:10.1016/j.jpsychires.2022.10.045
14. Beyer S, Haufe S, Meike D, et al. Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life. *PLoS One*. 2023;18(10):e0292928. DOI:10.1371/journal.pone.0292928
15. Kwon J, Milne R, Rayner C, et al. Impact of Long COVID on productivity and informal caregiving. *Eur J Health Econ*. 2024;25(7):1095–115. DOI:10.1007/s10198-023-01653-z
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–46. DOI:10.1038/s41579-022-00846-2
17. Peng P, Wang Y, Li Z, et al. A network analysis of the long-term quality of life and mental distress of COVID-19 survivors 1 year after hospital discharge. *Front Public Health*. 2023;11:1184282. DOI:10.3389/fpubh.2023.1184282
18. Shea S, Lionis C, Kite C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and coexisting depression, anxiety and/or stress in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1326541. DOI:10.3389/fendo.2024.1127250
19. Leehr EJ, Krohmer K, Schag K, et al. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity – a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:125–34. DOI:10.1016/j.neubiorev.2014.12.017
20. Brodosi L, Stecchi M, Musio A, et al. Anxiety and depression in metabolic-associated steatotic liver disease: relation with socio-demographic features and liver disease severity. *Acta Diabetol*. 2024;61(8):1041–51. DOI:10.1007/s00592-024-02124-z
21. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2398–403. DOI:10.2337/dc08-1341
22. García-Carvajal MJ, Cano-Contreras AD, Francisco MR, et al. Changes in physical activity and its impact on MAFLD during the COVID-19 pandemic. *Ann Hepatol*. 2022;27:100687. DOI:10.1016/j.aohp.2022.100687
23. Туранкова Т.А., Бражник А.Ю., Мороз Н.Г., и др. Внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики стеатоза печени у пациентов с вирусной пневмонией. *Терапевтический архив*. 2025;97(8):704–10 [Turankova TA, Brazhnikov AI, Moroz NG, et al. The introduction into clinical practice of an algorithm for the diagnosis of liver steatosis in patients

- with viral pneumonia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(8):704-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.08.203365
24. Vale FAC, Balleiro-Jr AP, Silva-Filho JH. Memory complaint scale (MCS): Proposed tool for active systematic search. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(4):212-8. DOI:10.1590/S1980-57642012DN06040006
 25. Warrtig SL, Forshaw MJ, South J, White AK. New, normative, English-sample data for the Short Form Perceived Stress Scale (PSS-4). *J Health Psychol*. 2013;18(12):1617-28. DOI:10.1177/1359105313508346
 26. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-36. DOI:10.1007/s11136-011-9903-x
 27. Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., и др. Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский Совет*. 2024;(16):184-92 [Bulgakova SV, Dolgikh YA, Sharonova LA, et al. Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical Council*. 2024;(16):184-92 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-414
 28. Shih C-I, Wu K-T, Hsieh M-H, et al. Severity of fatty liver is highly correlated with the risk of hypertension and diabetes: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Hepatol Int*. 2024;18(1):138-54. DOI:10.1007/s12072-023-10533-
 29. Emiroglu C, Cicle M, Yesiloglu C, et al. Association between newly diagnosed hyperglycemia/diabetes mellitus, atherogenic index of plasma and obesity in post-COVID-19 syndrome patients. *Endocrine*. 2024;84(2):470-80. DOI:10.1007/s12020-023-03425-3
 30. Harding JL, Oviedo SA, Ali MK, et al. The bidirectional association between diabetes and long-COVID-19 – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;195:110202. DOI:10.1016/j.diabres.2023.109936
 31. Seighali N, Abdollahi A, Shafiee A, et al. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24:105. DOI:10.1186/s12888-024-04158-8
 32. Liang W, Zhong K, Lai T, et al. Causal relationship between depression and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a bidirectional Mendelian randomized study. *Front Psychiatry*. 2024;15:1341791. DOI:10.3389/fpsy.2024.1094878
 33. Ida FS, Ferreira HP, Vasconcelos AKM, et al. Post-COVID-19 syndrome: persistent symptoms, functional impact, quality of life, return to work, and indirect costs – a prospective case study 12 months after COVID-19 infection. *Cad Saude Publica*. 2024;40:e00022623. DOI:10.1590/0102-311X00022623
 34. Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, et al. Long COVID and return to work: a qualitative study. *Occup Med (Lond)*. 2024;74(1):29-36. DOI:10.1093/occmed/kqac138
 35. Younossi ZM, AlQahtani SA, Funuyet-Salas J, et al. The impact of stigma on quality of life and liver disease burden among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2024;6(7):101066. DOI:10.1016/j.jhepr.2024.101066

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Туранкова Таисия Алексеевна** – ассистент каф. терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: turankova_t_a@staff.sechenov.ru

Вердиян Ева Аргамовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Новикова Марина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Бражников Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 5737-5472

Павлов Чавдар Савов – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». SPIN-код: 5052-9020

✉ **Taisiia A. Turankova** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: turankova_t_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-8441-7396

Eva A. Verdiyann – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0007-7489-7630

Marina V. Novikova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0009-0003-1403-3700

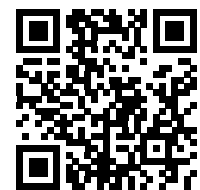
Alexey Iu. Brazhnikov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-5587-8860

Chavdar S. Pavlov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center.
ORCID: 0000-0001-5031-9798; SCOPUS ID: 57196355076

Статья поступила в редакцию / Submitted: 29.08.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 05.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь – удручающая коморбидность в XXI веке

В.А. Ахмедов✉

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Российская Федерация

²БУЗОО «Клинический диагностический центр», Омск, Российская Федерация

Аннотация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – одно из наиболее распространенных заболеваний печени, встречающееся у 25–30% взрослого населения. Аналогичным образом желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее частых патологий желчевыводящих путей во всем мире, которую диагностируют у 10–20% взрослого населения. Холестериновые конкременты – частые компоненты ЖКБ, на патогенез которых в значительной степени влияют метаболические факторы, такие как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность и быстрая потеря массы тела. В представленном литературном обзоре освещаются вопросы механизмов формирования конкрементов у пациентов с МАЗБП в аспекте влияния различных компонентов метаболического синдрома на нарушение моторики желчного пузыря и литогенность желчи. Отмечаются аспекты прогрессирования билиарной патологии от дисфункции сфинктера Одди до формирования хронического бескаменного холецистита, сладж-синдрома и далее до ЖКБ и постхолецистэктомического синдрома, что получило название «билиарный континуум». Перечисляются механизмы формирования конкрементов, связанные с печенью, кишечной микробиотой, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Показываются неспецифичность и системность холиноблокирующего эффекта нейротропных спазмолитиков, вследствие чего констатируется их ограниченное применение в гастроэнтерологии. Приводится мнение экспертов о более предпочтительной стратегии назначения спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (200 мг 2 раза в день внутрь). Результаты исследования демонстрируют эффективность Дюспаталина в купировании боли, связанной с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди, в том числе после холецистэктомии, у больных с физико-химической и клинически выраженной стадиями ЖКБ, а также при билиарном сладже. Особое внимание уделяется вопросам лечения коморбидного течения МАЗБП и ЖКБ. Показывается, что у пациентов с МАЗБП и билиарной коморбидностью (со сладж-синдромом, сформированными конкрементами в желчном пузыре) представляется крайне рациональным подход комплексной терапии адеметионином (оригинальным препаратом Гептрал®) и мебеверином (оригинальным препаратом Дюспаталин®). Применение данной стратегии вследствие взаимодополняющих клинических эффектов способствует улучшению функции печени изнутри, оттоку желчных кислот в желчевыводящие пути, желчи, снятию спазма и боли.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, коморбидность, желчнокаменная болезнь, билиарный континуум, лечение, адеметионин, мебеверин

Для цитирования: Ахмедов В.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь – удручающая коморбидность в XXI веке. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):732–738. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203509

REVIEW

Metabolically associated fatty liver disease and cholelithiasis – depressing comorbidity in XXI century: A review

Vadim A. Akhmedov✉

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russian Federation

Abstract

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most common liver diseases found in 25–30% of the adult population. Similarly, cholelithiasis is one of the most common pathologies of the biliary tract worldwide, which is diagnosed in 10–20% of the adult population. Cholesterol concretions are common components of the gastrointestinal tract, the pathogenesis of which is significantly influenced by metabolic factors such as dyslipidemia, obesity, insulin resistance and rapid weight loss. The review highlights the mechanisms of concretion formation in patients with MAFLD in terms of the effect of various components of the metabolic syndrome on impaired gallbladder motility and bile lithogenicity. Aspects of the progression of biliary pathology from Oddi sphincter dysfunction to the formation of chronic stone-free cholecystitis, sludge syndrome, and further to gallstone disease and postcholecystectomy syndrome, called biliary continuum, are noted. The mechanisms of concretion formation associated with the liver, intestinal microbiota, hyperinsulinemia, and insulin resistance are described. The nonspecific and systemic nature of the holinoblocking effect of neurotropic antispasmodics is noted, as a result of which their limited use in gastroenterology is noted. The opinion of experts is given on a more preferable strategy for prescribing antispasmodics with minimal systemic effects, in particular, the selective myotropic antispasmodic mebeverine hydrochloride (200 mg 2 times a day orally). The results demonstrating the effectiveness of Duspatalin in relieving pain associated with gallbladder and Oddi sphincter dysfunction, including after cholecystectomy, in patients with physico-chemical and clinically pronounced stages of cholelithiasis, as well as with biliary sludge, are presented. Special attention is paid to the treatment of the comorbid course of MAFLD and cholelithiasis. It is shown that in patients with MAFLD and biliary comorbidity (with sludge syndrome, formed concretions in the gallbladder), the approach of complex therapy with ademetionine (the original drug Heptral®) and mebeverine (the original drug Duspatalin®) seems extremely rational. Due to the complementary clinical effects, the use of this strategy improves liver function from the inside, the outflow of bile acids into the biliary tract, the outflow of bile, and the relief of cramps and pain.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease, comorbidity, cholelithiasis, biliary tract, treatment, ademetionine, mebeverine

For citation: Akhmedov VA. Metabolically associated fatty liver disease and cholelithiasis – depressing comorbidity in XXI century: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):732–738. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203509

Введение

В последнее время во всем мире метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) стала одним из наиболее распространенных заболеваний печени, по-

ражающим 25–30% взрослого населения [1]. МАЗБП характеризуется накоплением жировой ткани в печени при отсутствии значительного потребления пациентами алкоголя и включает в себя целый ряд стадий – от простого сте-

атоза до метаболически ассоциированного стеатогепатита, который прогрессирует в дальнейшем в фиброз, цирроз печени и даже гепатоцеллюлярную карциному [1].

Аналогичным образом желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее частых патологий желчевыводящих путей (ЖВП) во всем мире и встречается у 10–20% взрослого населения [2]. Холестериновые конкременты – наиболее частые компоненты ЖКБ, на патогенез которых в значительной степени влияют метаболические факторы, такие как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность и быстрая потеря массы тела [2]. Следует отметить, что большинство приведенных проявлений метаболического синдрома (МС) являются ключевыми факторами риска развития МАЖБП, что указывает на патофизиологическую связь между этими двумя заболеваниями [2].

Патогенетические связи МАЖБП и ЖКБ: роль МС

Изучение влияния отдельных компонентов МС показало, что увеличение индекса соотношения триглицеридов и глюкозы на каждую единицу соответствовало увеличению риска развития ЖКБ на 41%, соответственно, это указывает на его потенциальную полезность в качестве прогностического маркера [3]. Как оказалось, индекс соотношения триглицеридов и глюкозы может быть также использован для раннего скрининга и МАЖБП, наряду с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, для оценки метаболических рисков и мониторинга прогрессирования заболевания у пациентов с МАЖБП [4].

Дислипидемия также имеет тесную связь с формированием ЖКБ [5]. Недавние исследования указывают на то, что частота ЖКБ увеличивается по мере повышения уровня триглицеридов [6].

Взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и ЖКБ представляется менее выраженной, чем между другими компонентами МС, а в некоторых исследованиях сообщается о повышенной распространенности ЖКБ у пациентов с АГ [7]. Потенциальный механизм данного явления может включать хроническое слабовыраженное воспаление и окислительный стресс, связанные с гипертензией, которые могут нарушить целостность стенок желчного пузыря (ЖП), сократительную функцию и выделение желчи [8]. Аналогичным образом АГ может влиять на формирование МАЖБП, являясь общим патогенетическим механизмом коморбидности ЖКБ и МАЖБП. В недавно проведенном исследовании отмечено, что при проведении взвешенного логистического регрессионного анализа с множественной корректировкой АГ была положительно связана с риском МАЖБП (отношение шансов 1,677; 95% доверительный интервал 1,159–2,423). Уровни систолического артериального давления (АД) ≥ 130 мм рт. ст. и диастолического АД ≥ 80 мм рт. ст. также достоверно положительно коррелировали с МАЖБП. Более того, АГ была независимо связана со стеатозом печени ($\beta = 7,836$ [95% доверительный интервал 2,334–13,338]) [9].

В недавно проведенном исследовании сформулирована интегрированная модель, в которой МС, МАЖБП и ЖКБ взаимодействуют по нескольким двунаправленным путям, а резистентность к инсулину служит центральным объединяющим патофизиологическим звеном. Резистентность к инсулину напрямую влияет на синтез и секрецию холестерина в печени, метаболизм желчных кислот (ЖК), подвижность и функцию ЖП. Приведенный центральный механизм действует совместно с нарушениями липидного обмена, характерными для МС, которые приводят к изменению состава желчи с перенасыщением холестерином, нарушению соотношения фосфолипидов и ЖК, а также функции мембран ЖП [10]. Патогенный процесс еще больше усиливается из-за хронического слабовыраженного воспаления и окислительного стресса, присутствующих при МС и приводящих к повреждению эпителия ЖП, что способствует секреции муцина и облегчает процессы формирования билиарного

сладжа [11]. Кроме того, нарушение регуляции кишечной микробиоты, связанное с МС и МАЖБП, играет решающую роль, влияя на трансформацию и реабсорбцию ЖК, модулируя передачу сигналов фарнезоидного X-рецептора (FXR) и влияя на становление хронического воспалительного процесса в ЖП [12]. Данная комплексная модель обеспечивает основу для понимания того, как различные компоненты МС синергически способствуют формированию билиарного сладжа и далее ЖКБ посредством взаимосвязанных механизмов, а не изолированных путей. По сути, такие ключевые компоненты МС, как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и гипертензия, запускают различные патофизиологические механизмы, включая перепроизводство холестерина в печени, нарушение моторики ЖП, изменение состава желчи, дисбактериоз кишечной микрофлоры и хроническое воспаление [2]. Данные механизмы способствуют перенасыщению желчи, что приводит к образованию микрокристаллов (билиарного сладжа) и, в конечном счете, камней в ЖП.

Гиперинсулинемия у пациентов с МС стимулирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу – фермент, ограничивающий скорость синтеза холестерина в печени [13]. В проведенном экспериментальном исследовании на животных показано, что назначение метформина, помимо снижения уровня глюкозы в крови, снижало образование конкрементов в ЖП у мышей C57BL/6. Это позволяет предположить, что гиперинсулинемия ускоряет синтез холестерина в печени, повышая насыщение желчи холестерином [14]. Гиперинсулинемия сопровождается также измененной функцией рецепторов, вызывая выработку рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-R), повышая их регуляцию и активность. Связывание ЛПНП с рецепторами (ЛПНП-R) способствует поступлению ЛПНП из крови в печень, что еще больше увеличивает синтез холестерина в печени и секрецию холестерина желчью [15]. Резистентность к инсулину также влияет на сигнальный путь FXR, который регулирует уровень холестерол-7 α -гидроксилазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза ЖК [16]. FXR координирует баланс ЖК, липидов и глюкозы, воздействуя на гепатоциты и клетки кишечника. На уровне эпителиальных клеток кишечника FXR способствует экспрессии гена фактора роста фибробластов 19 (FGF19) [17]. После секреции и всасывания FGF19 достигает печени, где подавляет синтез ЖК, снижая содержание CYP7A1 [18]. Приведенное нарушение у лиц, чувствительных к инсулину, сопровождается изменением состава желчи. Более того, резистентность к инсулину снижает чувствительность ЖП к холецистокинину, нарушая сократительную функцию и способствуя застою желчи – критическому фактору в формировании ЖП с билиарным сладжем и далее с ЖКБ [19].

Ожирение, особенно абдоминальное, на фоне которого формируется МАЖБП, способствует образованию ЖКБ посредством нескольких механизмов. Одним из ключевых механизмов является увеличение потока свободных жирных кислот в печени. Увеличенная жировая ткань, особенно висцеральный жир, высвобождает больше свободных жирных кислот, которые поступают в печень, стимулируя синтез холестерина в печени; более того, ожирение снижает чувствительность печени к инсулину, что еще больше способствует синтезу и секреции холестерина [20]. Наличие у пациентов ожирения способствует ухудшению опорной и сократительной способности ЖП, приводя к застою желчи, что способствует образованию кристаллов холестерина и росту конкрементов [21]. Определенное значение в формировании конкрементов имеет и лептин, который в основном секретируется белыми адипоцитами с циркадной ритмичностью и влияет на формирование ЖКБ целым рядом механизмов [22]. В частности, лептин снижает сократительную способность ЖП за счет воздействия на фибробласты, увеличивая объем ЖП и способствуя

застоем желчи, а также взаимодействует с рецепторами на стенке ЖП, вызывая воспаление, и может способствовать гиперинсулинемии, которая побуждает печень вырабатывать насыщенную холестерином желчь [23, 24].

Одним из общих патогенетических механизмов формирования МАЖБП и ЖКБ является влияние микробиоты. У пациентов с МС и МАЖБП микрофлора кишечника выделяет различные метаболические ферменты, которые опосредуют деконъюгацию, дегидроксилирование и эпимеризацию ЖК [25]. Гидролаза желчных солей, продуцируемая бактериями, в избытке содержится в кишечнике и катализирует гидролиз конъюгированных ЖК с образованием свободных ЖК [26]. Приведенные свободные ЖК, являясь сигнальными молекулами, активируют печеночный FXR, ингибируя экспрессию холестерин-7 α -гидроксилазы и изменяя состав желчи [27]. Активация FXR в кишечнике свободными ЖК индуцирует секрецию FGF19 из клетки кишечного эпителия. FGF19, попадая в кровоток, связывается с рецептором фактора роста фибробластов 4 и Klotho β на поверхности гепатоцитов, снижая экспрессию гена холестерин-7 α -гидроксилазы и синтез ЖК [28]. При МС дисбактериоз кишечной микробиоты усиливает активность гидролазы желчных солей, что приводит к микроэкологическому дисбалансу кишечника и нарушению этой регуляторной оси. При патологических состояниях, таких как неправильное питание, дисбактериоз кишечной микробиоты повышает активность гидролазы желчных солей, что сопровождается увеличением количества свободных ЖК в кишечнике [29]. Это запускает механизм регуляции с отрицательной обратной связью, который ингибирует синтез ЖК до тех пор, пока активность гидролазы желчных солей не снизится, и в этот момент активируются механизмы синтеза положительных ЖК. Однако при сохраняющейся высокой активности гидролазы желчных солей в кишечнике и нерациональной структуре рациона питания данный цикл повторяется, создавая хроническую дисрегуляцию [30].

Рациональная тактика ведения коморбидных пациентов с МАЖБП и ЖКБ

Эффективное ведение пациентов как с МС, так и с ЖКБ требует комплексного подхода к обоим заболеваниям одновременно и, безусловно, должно начинаться с всесторонней оценки рисков. Пациенты с любым из этих состояний должны пройти скрининг на наличие другого заболевания, учитывая их установленную связь. Пациентам с ЖКБ необходимо оценить уровень метаболизма, включая показатели АД, глюкозы и липидов, абдоминальное ультразвуковое исследование, печеночные пробы. И наоборот, пациентам с МС и МАЖБП следует регулярно проходить ультразвуковое исследование на предмет начала формирования ЖКБ. Важное значение имеет и мультидисциплинарный командный подход к ведению данных пациентов при сотрудничестве гастроэнтерологов, эндокринологов, диетологов и хирургов с рациональным формированием программы правильного питания, физических нагрузок и медикаментозной коррекции [31]. Важная роль отводится и просвещению пациентов с расширением их понимания взаимосвязи между МАЖБП и ЖКБ для повышения их осведомленности и возможностей в области самоконтроля. В процессе обучения следует уделять особое внимание ведению здорового образа жизни, регулярным медицинским осмотрам и раннему выявлению симптомов [31]. При симптомной ЖКБ «золотым стандартом» остается лапароскопическая холецистэктомия, при этом из-за высокой частоты рецидивов камней после процедур по сохранению ЖП и повышенного риска развития рака ЖП процедуры по удалению камней с сохранением ЖП, как правило, не рекомендуются при доброкачественных заболеваниях ЖП [32]. В процессе терапии МС при выборе лекарств следует учитывать потенциальное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболева-

ний. При выборе антигипертензивных препаратов предпочтительными являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и блокаторы кальциевых каналов, которые дополнительно участвуют в регуляции уровня липидов, а также статины, обладающие двойными преимуществами благодаря своему основному гиполипидемическому эффекту и дополнительным противовоспалительным свойствам, которые могут помочь снизить риск развития ЖКБ [33]. Согласно некоторым исследованиям добавление к статинам гепатопротекторов, в частности препарата Гептрал, сопровождается более интенсивным гиполипидемическим эффектом. По результатам открытого неслепотного исследования по оценке эффективности препарата Гептрал 800 мг/сут совместно с симвастатином 20 мг/сут, у 60 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и МС в течение 6 мес терапии наблюдалось снижение показателей холестерина с $6,0 \pm 1,25$ до $4,4 \pm 0,6$ ммоль/л (-27%) и уровня триглицеридов с $2,98 \pm 1,37$ до $1,8 \pm 0,56$ ммоль/л (-40%); $p < 0,05$ [34]. Более того, даже монотерапия препаратом Гептрал в течение 8 нед в дозе 1000 мг/сут сопровождалась статистически значимым снижением показателей холестерина на -18% и триглицеридов на -38%; $p < 0,05$ [35]. Дополнительным преимуществом препарата Гептрал у пациентов с застоем желчи является восстановление оттока желчи, что наглядно показано в проведенном исследовании на 43 пациентах с онкологическими заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой, печеночной недостаточностью и наружной дренажной ЖВП. Данные пациенты рандомизированы на 2 группы: группа 1 получала препарат Гептрал 800 мг/сут, группа 2 – только плановую инфузионную терапию. По результатам данного исследования восстановление оттока желчи у больных группы 1 происходило более высокими темпами, и начиная с 4-х суток количество наружно дренируемой желчи достоверно превышало значения у больных группы 2. При этом рост оттока желчи сопровождался стиханием кожного зуда. Так, уже на 8-е сутки после операции у всех больных группы 1 кожный зуд был полностью купирован, что подтверждает наличие у препарата Гептрал не только гепатопротективного, гиполипидемического, но и холекинетического эффекта [36].

Для контроля у пациентов с коморбидным течением МАЖБП и ЖКБ гликемии метформин является предпочтительным препаратом вследствие не только его доказанной роли в повышении чувствительности к инсулину, но и потенциального защитного действия против образования камней в ЖП, что обеспечивает комплексные преимущества как при лечении МС, так и при уменьшении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37].

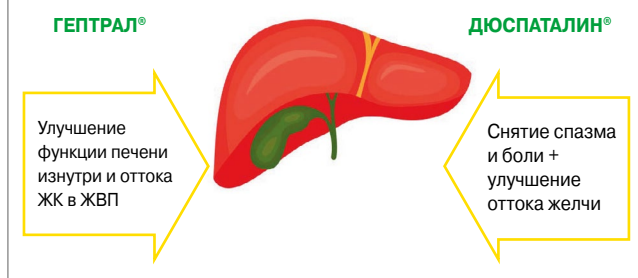
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может быть полезна отдельным пациентам с высоким риском, особенно при быстром снижении массы тела, за счет улучшения растворимости холестерина в желчи и профилактики формирования ЖКБ [38]. Вместе с тем, согласно новым клиническим рекомендациям по ЖКБ от 2024 г, всем пациентам с наличием сформированных желчных камней пероральная терапия препаратами УДХК с целью растворения (литолитика) желчных камней не рекомендуется [39]. Лечение УДХК не снижает частоту появления симптомов и осложнений ЖКБ, а также сохраняет высокий риск рецидива камнеобразования (25–64% – по истечении 5 лет, 49–80% – по истечении 10 лет) [39].

Соответственно, остро стоит вопрос поиска альтернативных путей ведения коморбидных пациентов с сочетанием МАЖБП и ЖКБ.

В настоящее время известно, что дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП в сочетании с дисхолией способствуют развитию асептического воспаления в слизистой оболочке – хронического холецистита, а в дальнейшем при снижении адаптационных механизмов регу-

Рис. 1. Двусторонний подход в терапии пациентов с МАЖБП и ЖКБ.

Fig. 1. A dual-approach strategy for the management of patients with MAFLD and cholelithiasis.



ляции желчеобразования и желчеотделения происходит проникновение инфекции в желчевыводящую систему восходящим (из кишечника), гематогенным (из большого круга кровообращения) и лимфогенным путями. В свою очередь хронический воспалительный процесс в полости ЖП (в первую очередь хронический бескаменный холецистит) и любые заболевания гепатобилиарной системы, при которых наблюдается холестаз (например, дисфункция сфинктера Одди, врожденные и приобретенные аномалии ЖП и желчевыводящих протоков), рассматриваются как этиологические факторы ЖКБ [40]. Указанную этапность заболеваний билиарной системы принято трактовать как билиарный континуум, когда у одного пациента наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта [40].

Одной из серьезных проблем у пациентов с коморбидностью МАЖБП и ЖКБ является билиарная боль. Типичная клиника билиарных расстройств характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома (синдрома правого подреберья) или билиарной боли в случае функциональных расстройств, что сопровождается значительным снижением качества жизни (КЖ) пациентов [41].

Значимое место в современной терапии расстройств желчевыводящей системы занимают восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта (ЖВП и сфинктера Одди) и нормализация физико-химических свойств желчи для улучшения КЖ пациентов и предотвращения прогрессирования заболевания [42].

Коморбидным пациентам с сочетанием МАЖБП и ЖКБ в качестве терапии 1-й линии рекомендуется назначать спазмолитические препараты, не только для купирования билиарной боли и диспепсических явлений, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры, но и для сдерживания активности воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных медиаторов. При формировании дисфункции ЖП ключевой точкой приложения спазмолитиков является как сфинктер пузырного протока, так и сама мышечная стенка ЖП, а в случае дисфункции сфинктера Одди – мышечные компоненты сфинктерного аппарата [43].

Из-за неспецифичности и системности холиноблоkirующего эффекта нейротропных спазмолитиков большинство препаратов приведенной группы вызывают атропиноподобные нежелательные побочные реакции, вследствие чего их применение в гастроэнтерологии ограничено [44]. Согласно мнению экспертов предпочтительной стратегией является назначение спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (по 200 мг 2 раза в день внутрь) [42].

В настоящее время имеется хорошая доказательная база исследований применения мебеверина при билиарной патологии. В опубликованных работах изложены результаты,

демонстрирующие эффективность мебеверина в купировании боли, связанной с дисфункцией ЖП и сфинктера Одди, в том числе после холецистэктомии, у больных с физико-химической и клинически выраженной стадиями ЖКБ, а также при билиарном сладже [42, 45, 46].

Одним из ключевых условий профилактики холелитиаза является не только восстановление моторной функции желчевыводящей системы, но и уменьшение литогенности желчи. В отечественных исследованиях показано, что на фоне комплексной терапии с добавлением препарата Дюспаталин по 200 мг 2 раза в день до еды в течение 30 дней происходило изменение биохимического состава желчи. В пузырной и печеночной порциях желчи отмечены снижение уровня холестерина, увеличение уровня холевой кислоты и холато-холестеринового коэффициента, что сопровождается снижением рисков желчного конкрементогенеза [46]. Более того, на фоне применения Дюспаталина выявлены повышение концентрации фосфолипидов, фосфолипидно-холестериновых коэффициентов и достоверное снижение концентрации исходно повышенного уровня кальция [46].

Полученные результаты достигнуты на оригинальном препарате мебеверина – препарате Дюспаталин, однако не гарантируют достижения аналогичных результатов на фоне применения дженериков. По результатам сравнения профиля растворимости различных препаратов мебеверина (Дюспаталина, Ниаспама, Спарекса) отмечено, что растворение лекарственных средств в растворе с pH 4,5 было неэквивалентным: капсулы пролонгированного действия Ниаспам и Спарекс растворялись достоверно быстрее, чем референтный Дюспаталин, что объясняется различной технологией производства данных препаратов [47]. В капсулах Дюспаталина все действующее вещество расположено в отдельных гранулах, при этом в дженериках действующее вещество внутри капсулы содержится в виде порошка или смеси порошка и гранул. Безусловно, приведенные различия могут оказать влияние и на клинический результат [47].

Заключение

Таким образом, при наличии у пациентов МАЖБП и билиарной коморбидности (сладж-синдрома, сформированных конкрементов в ЖП) представляется крайне рациональным подход сочетанной терапии больных препаратами Гептрал® 400 мг по 1–3 таблетки в день и Дюспаталин® 200 мг по 2 капсулы в день. При применении данной стратегии уже через 7–14 дней за счет вклада адеметионина наблюдаются снижение повышенной утомляемости, улучшение биохимических показателей (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, билирубина), а за счет вклада мебеверина снижается интенсивность болевого синдрома и диспепсии. При продолжении данной терапии в течение 1 мес адеметионин приводит к улучшению сонографического состояния печени, а мебеверин – к выраженному купированию болевого синдрома, улучшению состава желчи и нормализации ее оттока. При достижении 2 мес терапии адеметионин дополнительно способствует улучшению липидограммы, а за счет действия мебеверина устраняется нарушение стула и значимо повышаются показатели КЖ пациентов. При достижении терапии адеметионином 6 мес дополнительно снижаются индекс массы тела, объем талии, улучшаются когнитивные функции и уменьшается 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. При этом длительность приема мебеверина также не ограничена ввиду высокого профиля безопасности [34–36, 40, 42, 48]. Следовательно, в широко распространенных условиях коморбидности МАЖБП и ЖКБ терапия Гептрал® + Дюспаталин® представляется клинически целесообразной за счет взаимодополняющих клинических эффектов (рис. 1).

Раскрытие конфликта интересов. Автор заявляет об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны ООО «Эбботт Лэбораториз».

Disclosure of conflict of interest. The author declares no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by Abbott Laboratories.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.А. Ахмедов – концептуализация, управление проектом, методология, визуализация, курация данных, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria. V.A. Akhmedov – conceptualization, project administration, methodology, visualization, data curation, writing – original draft, review and editing.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

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

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Khan RTY, Akbar N, Ismail H, et al. Factors Predictive of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Pakistani Population. *JHRR*. 2024;4(2):1122-218. DOI:10.61919/jhrr.v4i2.826
- Wang K, Liu Z, Tang R, et al. Gallstones in the Era of Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Risk Prediction, and Management. *Cureus*. 2025;17(3):e80541. DOI:10.7759/cureus.80541
- Li H, Zhang C. Association between triglyceride-glucose index and gallstones: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024;14(1):17778. DOI:10.1038/s41598-024-68841-6
- Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:951689. DOI:10.3389/fendo.2022.951689
- Chen J, Liu ZT, Lyu JT, Jiang GP. Impact of metabolic disorders on gallstone disease and perioperative recovery after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2024;23(6):604-12. DOI:10.1016/j.hbpd.2024.08.001
- Chen L, Qiu W, Sun X, et al. Novel insights into causal effects of serum lipids and lipid-modifying targets on cholelithiasis. *Gut*. 2024;73(3):521-32. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330784
- Zhang Y, Duan R, Chen X, Wei L. Blood pressure, gallstones, and age at first cholecystectomy in U.S. adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):65. DOI:10.1186/s12876-025-03641-4
- Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(6):396-416. DOI:10.1038/s41569-023-00964-1
- Yuan M, He J, Hu X, et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017–2018 and Mendelian randomization analyses. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(4):457-64. DOI:10.1097/CM9.0000000000002753
- Gu Y, Zhou Z, Zhao X, et al. Inflammatory burden index (IBI) and body roundness index (BRI) in gallstone risk prediction: insights from NHANES 2017–2020. *Lipids Health Dis*. 2025;24(1):63. DOI:10.1186/s12944-025-02472-2
- Zhu H, Jin L, Zhang Z, et al. Oxidative balance scores and gallstone disease: mediating effects of oxidative stress. *Nutr J*. 2025;24(1):4. DOI:10.1186/s12937-025-01073-0
- Li Y, Wang L, Yi Q, et al. Regulation of bile acids and their receptor FXR in metabolic diseases. *Front Nutr*. 2024;11:1447878. DOI:10.3389/fnut.2024.1447878
- Dang Y, Wang Y, Wei J, et al. 25-Hydroxycholesterol inhibits Hantavirus infection by reprogramming cholesterol metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2024;224:232-45. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.029
- Dorvash MR, Khoshnood MJ, Saber H, et al. Metformin treatment prevents gallstone formation but mimics porcelain gallbladder in C57Bl/6 mice. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:165-72. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.06.002
- Hu X, Bin Xu Q, Shao GZ, et al. Gut microbiota, circulating metabolites, and gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024;15:1336673. DOI:10.3389/fmicb.2024.1336673
- Dong Q, Wang Z, Hu N, et al. Total Iridoid Glycosides from *Swertia mussootii* Franch. Alleviate Cholestasis Induced by α -Naphthyl Isothiocyanate through Activating the Farnesoid X Receptor and Inhibiting Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10607. DOI:10.3390/ijms251910607
- Simbrunner B, Hofer BS, Schwabl P, et al. FXR-FGF19 signaling in the gut-liver axis is dysregulated in patients with cirrhosis and correlates with impaired intestinal defence. *Hepatol Int*. 2024;18(3):929-42. DOI:10.1007/s12072-023-10636-4
- Song KH, Li T, Owsley E, et al. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression. *Hepatology*. 2009;49(1):297-305. DOI:10.1002/hep.22627
- Liu J, Hu Z, Bo D, et al. Predictive role of insulin resistance surrogates in gallstone disease. *Medicine*. 2025;104(14):e41478. DOI:10.1097/md.00000000000041478
- Dang K, Wang X, Hu J, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):8. DOI:10.1186/s12933-023-02115-9
- Yuan S, Lu Y, Xiao Z, Ma S. Body Mass Index mediates the relationship between estimated glucose disposal rate and gallstones. *Sci Rep*. 2025;15(1):2214. DOI:10.1038/s41598-025-86708-2
- Stefanakis K, Upadhyay J, Ramirez-Cisneros A, et al. Leptin physiology and pathophysiology in energy homeostasis, immune function, neuroendocrine regulation and bone health. *Metabolism*. 2024;161:156056. DOI:10.1016/j.metabol.2024.156056
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;8(108):27-33 [Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Rol' leptina i leptinorezistentnosti v formirovanii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni u lits s ozhireniem i izbytochnoi massoi tela. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;8(108):27-33 (in Russian)].
- Wen J, Jiang Y, Lei Z, et al. Leptin Influence Cholelithiasis Formation by Regulating Bile Acid Metabolism. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(1):97-105. DOI:10.5152/tjg.2020.19594
- He S, Li L, Yao Y, et al. Bile acid and its bidirectional interactions with gut microbiota: a review. *Critical Reviews in Microbiology*. 2023;50(5):684-701. DOI:10.1080/1040841x.2023.2262020
- Won TH, Arifuzzaman M, Parkhurst CN, et al. Host metabolism balances microbial regulation of bile acid signalling. *Nature*. 2025;638(8049):216-24. DOI:10.1038/s41586-024-08379-9
- Wang B, Han D, Hu X, et al. Exploring the role of a novel postbiotic bile acid: Interplay with gut microbiota, modulation of the farnesoid X receptor, and prospects for clinical translation. *Microbiol Res*. 2024;287:127865. DOI:10.1016/j.micres.2024.127865
- Carvalho MB, Jorge GMCP, Zanardo LW, et al. The role of FGF19 in metabolic regulation: insights from preclinical models to clinical trials. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024;327(3):E279-29. DOI:10.1152/ajpendo.00156.2024
- Peng Y, Wang S, Zhang Y, et al. Effects of bile acids on the growth, composition and metabolism of gut bacteria. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):12. DOI:10.1038/s41522-024-00566-w
- Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
- Shi Y, Fan J. Therapeutic developments in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(9):1009-108. DOI:10.1097/cm9.0000000000002091
- Freeman MH, Mullen MG, Friel CM. The Progression of Cholelithiasis to Gallstone Ileus: Do Large Gallstones Warrant Surgery? *J Gastrointest Surg*. 2016;20(6):1278-80. DOI:10.1007/s11605-016-3096-0
- Ronborg SN, Qayyum F, Lauridsen BK, et al. Repurposing statin treatment for the prevention of gallstone disease. *Atherosclerosis*. 2025;409:120507. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120507
- Drapkina O, Ivashkin V. 1284 S-ademetionine (same) and simvastatin in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Hepatology*. 2012;56:S507. DOI:10.1016/s0168-8278(12)61296-3
- Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol*. 2011;16(4):350-1.
- Яковлев А.Ю., Зайцев Р.Р., Семенов В.Б., и др. Лекарственная коррекция оттока желчи у больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;19(3):81-5 [Jakovlev Alu, Zaitsev RR, Semenov VB, et al. Lekarstvennaia korrektsiia otтока zhelchi u bol'nykh zlokachestvennymi novoobrazovaniiami zhelchevyvodiaschikh protokov. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2014;19(3):81-5 (in Russian)].
- Liao KF, Chuang HY, Lai SW. Metformin Use Correlates with Reduced Risk of Gallstones in Diabetic Patients: A 12-Year Follow-up Study. *Front Pharmacol*. 2017;8:765. DOI:10.3389/fphar.2017.00765

38. Mulliri A, Menahem B, Alves A, Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2022;57(8):529-39. DOI:10.1007/s00535-022-01886-4
39. Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1. Ссылка активна на 29.09.2025 [Zhelchnokamennaya bolezn'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1. Accessed: 29.09.2025 (in Russian)].
40. Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей. *Медицинский Совет*. 2021;(15):122-34 [Maev IV, Bordin DS, Ilchishina TA, Kucheryavyy YA. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):122-34 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2021-15-122-134
41. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. *Медицинский совет*. 2010;(3-4):69-71 [Livzan MA. Pain syndrome in gastroenterology – an algorithm of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2010;(3-4):69-71 (in Russian)].
42. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40-7 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Tsukanov VV, et al. Effectiveness of mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: results of prospective observational program "Odyssey". *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2018;90(8):40-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890840-47
43. Popover JL, Oulton ZW, Brown ZG, et al. Biliary Dyskinesia – Is It Real? *JSLs*. 2025;29(1):e2024.00053. DOI:10.4293/jsls.2024.00053
44. Дехнич Н.Н. Современные спазмолитики в гастроэнтерологии. *Врач*. 2011;(6):47-51 [Dekhnich NN. Sovremennyye spazmolitiki v gastroenterologii. *Vrach*. 2011;(6):47-51 (in Russian)].
45. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В., и др. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007;(2):120-5 [Maev IV, Samsonov AA, Uliankina EV, et al. Otsenka effektivnosti mebeverina v kompleksnoi terapii khronicheskogo beskamennogo kholestisita i disfunktsii zhelchevyvodiyashchikh putei. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2007;(2):120-5 (in Russian)].
46. Максимов В.А., Бунтин С.В., Каратаев С.А., и др. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни. *Врач*. 2003;(5):47-9 [Maksimov VA, Buntin SV, Karataev SA, et al. Duspatalin pri fiziko-khimicheskoi stadii zhelchnokamennoi boleznii. *Vrach*. 2003;(5):47-9 (in Russian)].
47. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):134-42 [Ramenskaya GV, Shokhin IE, Simanenkov VI, Tihonov SV. Prolonged-release dosage forms of mebeverine hydrochloride: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):134-42 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141
48. Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В. Клиническая эффективность Дюспаталина при патологии билиарного тракта. *Фарматека*. 2012;13(246):113-7 [Khimatullina GA, Volevach LV. Klinicheskaya effektivnost' Duspatalina pri patologii biliarnogo trakta. *Farmateka*. 2012;13(246):113-7 (in Russian)].

Информация об авторе / Information about the author

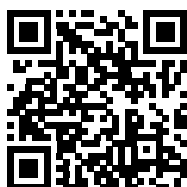
✉ **Ахмедов Вадим Адильевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог БУЗОО КДЦ. E-mail: v_akhmedov@mail.ru

✉ **Vadim A. Akhmedov** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University, Clinical Diagnostic Center. E-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

Статья поступила в редакцию / Submitted: 14.10.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 29.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Клинический случай гранулематозного интерстициального нефрита у молодой пациентки с неспецифическим язвенным колитом

А.Ю. Мартынов[✉], Й. Латифату, Н.Д. Рябухина

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

Аннотация

В статье описан клинический случай гранулематозного интерстициального нефрита (ГИН) у 26-летней женщины с установленным диагнозом неспецифического язвенного колита (НЯК). Первым проявлением воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у пациентки было выраженное вздутие живота и боли в животе, которые возникли в 2018 г. на фоне перенесенного стресса. Клиническая картина была неспецифична, и первоначально был выставлен диагноз «синдром раздраженного кишечника», назначены пробиотики с незначительным положительным эффектом. С января 2019 г. появились жалобы на частый жидкий стул со слизью и прожилками крови, диагноз был изменен на ВЗК. В марте 2019 г. по данным колоноскопии с биопсией установлен диагноз НЯК, который в дальнейшем неоднократно подтверждался данными эндоскопического и гистологического исследования. Назначено лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты. В январе 2020 г. впервые выявлено незначительное повышение уровня креатинина. В августе 2021 г. на фоне непрерывно рецидивирующего течения НЯК отмечено увеличение уровня креатинина более чем в 2 раза и значительное снижение скорости клубочковой фильтрации. Поставлен диагноз тубулоинтерстициального нефрита. В последующем при биопсии почки выявлена крупная интерстициальная гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток с примесью эозинофилов и нейтрофилов, что позволило уточнить диагноз как ГИН. Заболевание развилось на фоне ВЗК–НЯК, что нетипично и требует исключения других причин. У пациентки также выявлен вирус Эпштейна–Барр в высоких титрах на фоне обострения НЯК. В связи с этим нельзя исключить вирус Эпштейна–Барр и прием препаратов 5-аминосалициловой кислоты как причину развития ГИН. В качестве терапии пациентка получила 3 курса внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 9000 мг. Лечение показало свою эффективность, на его фоне отмечалось снижение креатинина и протеинурии. При этом базисная терапия НЯК препаратами 5-аминосалициловой кислоты пациентке не отменялась.

Ключевые слова: гранулематозный интерстициальный нефрит, неспецифический язвенный колит, вирус Эпштейна–Барр, препараты 5-аминосалициловой кислоты, пульс-терапия метилпреднизолоном

Для цитирования: Мартынов А.Ю., Латифату Й., Рябухина Н.Д. Клинический случай гранулематозного интерстициального нефрита у молодой пациентки с неспецифическим язвенным колитом. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):739–743. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203387

CASE REPORT

A clinical case of granulomatous interstitial nephritis in a young patient with nonspecific ulcerative colitis

Alexey Yu. Martynov[✉], Yaya Latifatou, Natalya D. Ryabukhina

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

Abstract

The article describes a clinical case of granulomatous interstitial nephritis (GIN) in a 26-year-old woman with an ulcerative colitis (UC). The initial manifestation of inflammatory bowel disease (IBD) in the patient was severe abdominal bloating and pain appeared in 2018 on the background of stress. The clinical presentation was nonspecific, and irritable bowel syndrome was diagnosed. Probiotics were prescribed with minimal positive effect. Since January 2019, the patient has had frequent loose stools with mucus and streaks of blood and the diagnosis of irritable bowel syndrome have been changed to IBD. In March 2019, according to a colonoscopy with biopsy, a diagnosis of UC was established. Subsequently, it was repeatedly confirmed by colonoscopy and histological data. Treatment with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) preparations has been prescribed. For the first time in January 2020, a slight increase in creatinine level was noticed. In August 2021, against the background of a recurrent course of UC, an increase in creatinine level by more than two times and a significant decrease in glomerular filtration rate were detected. Tubulointerstitial nephritis was diagnosed. Subsequently, a biopsy revealed a large interstitial granuloma consisting of epithelioid cells with an admixture of eosinophils and neutrophils. The diagnosis was clarified as GIN. The disease developed against the background of IBD–UC, which is atypical and necessitates ruling out other causes. During an exacerbation of UC, the patient was also diagnosed with high titers of Epstein–Barr virus. In this regard, EBV infection, as well as preparations of 5-ASA, can also be considered among the probable causes of the development of GIN. As treatment, the patient received three courses of intravenous pulse therapy with methylprednisolone, with a total dose of 9000 mg. The treatment proved effective, leading to a decrease in creatinine levels and proteinuria. Notably, the baseline therapy for UC with 5-ASA drugs was not discontinued during this period.

Keywords: granulomatous interstitial nephritis, ulcerative colitis, Epstein–Barr virus, 5-aminosalicylic acid preparations, methylprednisolone pulse therapy

For citation: Martynov AYu, Latifatou Ya, Ryabukhina ND. A clinical case of granulomatous interstitial nephritis in a young patient with nonspecific ulcerative colitis. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):739–743. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203387

Введение

Гранулематозный интерстициальный нефрит (ГИН) – редкое заболевание, выявляемое в 0,5–0,9% биопсий нативных почек. Поражает представителей обоих полов и может манифестировать в любом возрасте. Наиболее частая причина – лекарственные средства, за ними следуют инфекции, аутоиммунные и системные гранулематозные заболевания [1]. Причины ГИН представлены в табл. 1.

Среди лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием ГИН, наиболее часто встречаются антибиотики

и нестероидные противовоспалительные средства. Идиопатические случаи составляют 15% ГИН в нативных почках. Развитие ГИН также описано при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) – болезни Крона (БК) и неспецифическом язвенном колите (НЯК). В основном они возникают на фоне лечения 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК) моноклональными антителами к фактору некроза опухоли α, что позволило предполагать их связь с возникновением ГИН. Острый интерстициальный нефрит, индуцированный месалазином, широко описан в литературе. Предполагается,

Таблица 1. Причины возникновения ГИН

Table 1. Causes of granulomatous interstitial nephritis

Причины		Тип гранулемы
Лекарства	Нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол. Антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, ванкомицин, гентамицин, нитрофурантоин, эритромицин, рифампицин, ацикловир, клотримазол, доксициклин. Другие лекарства: аллопуринол, диуретики, каптоприл, карбамазепин, 5-АСК, ингибиторы ФНО- α	Ненекротизирующие гранулемы
Инфекции	Микобактерии, грибковые инфекции, токсоплазмоз, ВЭБ, кишечная палочка	Некротизирующие гранулемы
Воспалительный/аутоиммунный характер заболевания	Саркоидоз, ТИН с увеитом, БК, оксалоз, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, вакцинация БЦЖ	Ненекротизирующие гранулемы, некротизирующие гранулемы

Примечание. ФНО- α – фактор некроза опухоли α , БЦЖ – туберкулезная микобактерия (штамм Кальметта–Герена).
Note. ФНО- α – tumor necrosis factor α ; БЦЖ – *Mycobacterium tuberculosis* (Calmette-Guerin strain).

что 5-АСК-нефротоксичность связана с генетической предрасположенностью, обнаруженной в области человеческого лейкоцитарного антигена [2–5]. В то же время есть данные, которые не подтверждают нефротоксичность 5-АСК, что позволяет рассматривать ГИН как первичное поражение почек при ВЗК, преимущественно при БК [6–8].

ГИН характеризуется интерстициальным воспалительным инфильтратом – гранулемой, состоящей из эпителиоидных гистиоцитов с периферическим скоплением лимфоцитов и плазматических клеток. При лекарственно-индуцированном ГИН гранулемы бывают плохо сформированы и нечетко очерчены, часто с интерстициальной инфильтрацией эозинофилами, которая также может наблюдаться при ГИН другой этиологии. При других заболеваниях, например при саркоидозе, встречаются хорошо сформированные гранулемы. У части пациентов гранулемы могут иметь некротический центр, в таком случае они классифицируются как некротизирующие. Такая гистологическая форма гранулем характерна для туберкулеза [9].

Клинические проявления, лабораторные признаки и гистологические данные варьируют у пациентов с ГИН в зависимости от основной причины. Клинические проявления ГИН – умеренная протеинурия, микроскопическая гематурия, лейкоцитурия, снижение скорости клубочковой фильтрации при обычно нормальном артериальном давлении.

Лечение ГИН зависит от этиологии заболевания, с которым оно ассоциировано, и включает:

- Кортикостероиды при саркоидозе почек, тубулоинтерстициальном нефрите (ТИН) с увеитом и при медикаментозном ГИН вместе с отменой препарата, вызвавшего поражение почек. При остром интерстициальном нефрите применяется пульс-терапия метилпреднизолоном.
- У пациентов с ГИН, вызванным саркоидозом, у которых развивается стероидная токсичность или резистентность, используются азатиоприн, микофенолата мофетил.
- Наиболее частая причина ГИН, вызванного инфекциями, – микобактериальная инфекция, требующая противотуберкулезного лечения.

Реакция на лечение при ГИН различна и зависит от основной этиологии и стадии заболевания [1, 10].

Представляем клинический случай ГИН у 26-летней женщины с установленным по данным биопсии НЯК.

Клинический случай

Пациентка Л., 26 лет, поступила в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» 18.10.2021 с жалобами на жидкий, кашицеобразный стул, тошноту по утрам, боли в суставах, слабость.

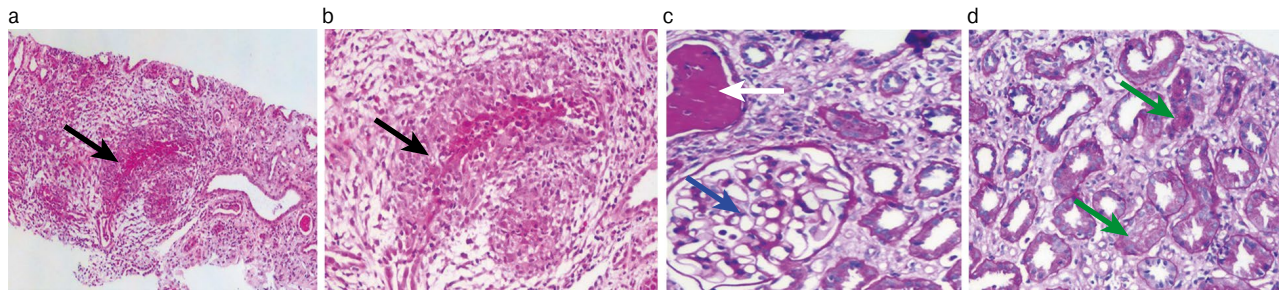
Анамнез заболевания. В декабре 2018 г. после перенесенного стресса пациентка отметила появление выраженного вздутия и болей в животе и обратилась к терапевту по месту жительства. Установлен диагноз синдрома раздраженного кишечника, назначены пробиотики с незначительным положительным эффектом. С января 2019 г. жидкий стул до 3–4 раз в сутки с примесью слизи и крови, консультирована колопроктологом. В марте 2019 г. проведена колоноскопия,

по данным которой выявлены изменения нижней трети сигмы: очаговая гиперемия, контактная кровоточивость, эрозии в сигмовидной кишке, в прямой кишке усиление сосудистого рисунка. При морфологическом исследовании: умеренная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и плазматических, формирование крипт-абсцессов, эрозий. В лабораторных анализах выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 80 мм/ч, гемоглобин (Hb) – 90 г/л. Поставлен диагноз НЯК. Назначено лечение сульфасалазином в дозе 3000 мг, который пациентка принимала в течение 3 мес с положительным эффектом, затем самостоятельно отменила. При плановом обследовании в поликлинике в анализах от 20.01.2020 креатинин – 109 мкмоль/л, мочевины – 4,6 ммоль/л. В марте 2020 г. отметила ухудшение состояния в виде появления жидкого стула до 4 раз в сутки с примесью крови и слизи, болей в нижних отделах живота. В частной клинике назначен месалазин (Мезавант) 3,6 мг, на фоне чего отмечено уменьшение активности заболевания. В августе 2020 г. проходила стационарное лечение в ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России». Подтвержден диагноз НЯК, рекомендовано продолжить терапию сульфасалазином в дозе 3000 мг, будесонид пена 2 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, в ноябре 2020 г. вновь отметила ухудшение состояния, при обследовании выявлены антитела к иерсиниям, проведен курс антибактериальной терапии с положительным эффектом. В декабре 2020 г. рецидив крови и слизи в стуле, болевого синдрома в нижних отделах живота, уровень кальпротектина 1800 мг/кг. Амбулаторно получала лечение будесонидом 9 г и месалазином. С 26.02.2021 по 05.03.2021 – стационарное лечение в отделении ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Колоноскопия от 01.03.2021 – НЯК, тотальное поражение, умеренная активность. Гистологических признаков целиакии, амилоидоза, болезни Уиппла не выявлено, установлены проявления НЯК умеренной активности. Отмечалось увеличение креатинина до 165 мкмоль/л, снижение относительной плотности мочи – 1,008 относительных единиц, белок отсутствовал.

В июле 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, лечилась амбулаторно. В сентябре 2021 г. ухудшение состояния в виде появления частого стула до 2–3 раз в сутки кашицеобразной консистенции с примесью слизи, общей слабости. Также периодически отмечала боли в суставах кистей, коленных суставах. Повторно госпитализирована в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 20.09.2021 по 27.09.2021. При обследовании креатинин 215 мкмоль/л, мочевины 10,51 ммоль/л, суточная протеинурия составила 0,52 г/сут, Hb 98г/л, СОЭ 57 мм/ч. Выявлен вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – $8,1 \times 10^3$ копий на 10^5 клеток. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почки нормальных размеров, чашечно-лоханочные системы (ЧЛС) не расширены, конкременты не выявлены. Больная проконсультирована нефрологом: ТИН, хроническая болезнь почек. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI): 27 мл/мин/1,73 м². Рекомендовано: контроль мочевины, креатинина крови через месяц, электрофоретическое разделение белков сыворотки, плановая консультация нефро-

Рис. 1. ГИН: а – интерстициальная гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток с примесью эозинофилов и нейтрофилов (черная стрелка), окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$; б – интерстициальная гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток с примесью эозинофилов и нейтрофилов (черная стрелка), окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$; в – полностью склерозированный клубочек (белая стрелка), неизмененный клубочек (синяя стрелка), окраска ШИК, $\times 400$; д – формирующийся фиброз интерстиция с сопутствующей атрофией канальцев (зеленые стрелки), окраска ШИК, $\times 400$.

Fig. 1. Granulomatous interstitial nephritis: а – interstitial granuloma consisting of epithelial cells with eosinophils and neutrophils (black arrow), staining with hematoxylin-eosin, $\times 40$; б – interstitial granuloma consisting of epithelial cells with eosinophils and neutrophils (black arrow), staining with hematoxylin-eosin, $\times 100$; в – completely sclerosed glomerulus (white arrow), unchanged glomerulus (blue arrow), staining with PAS, $\times 400$; д – developing interstitial fibrosis with tubule atrophy (green arrows), staining with PAS, $\times 400$.



лога через месяц. Подтвержден диагноз язвенного колита с тотальным поражением, хроническим рецидивирующим течением, средней степени тяжести, умеренной активности.

Амбулаторно 01.10.2021 проконсультирована нефрологом, рекомендована плановая госпитализация в нефрологическое отделение для уточнения диагноза. 18.10.2021 госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» в нефрологическое отделение.

Анамнез жизни. В юности хронический тонзиллит с частыми обострениями, ангины до 2 раз в год. Проведена тонзиллэктомия. В 2013 г. диагностирован абсцесс шеи слева, проводилось хирургическое лечение. Аллергии отрицает. Постоянно принимает месалазин 4,8 г/сут.

Результаты физикального исследования. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Конституция нормостеническая. Питание удовлетворительное. Суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 движений в минуту. В сердце тоны ритмичные, ясные, шумов нет. Артериальное давление 135/80 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений 72 в минуту, пульс 72 в минуту. Язык влажный, розового цвета. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 2 раза в сутки, кашицеобразный. Кровь, слизь в стуле отсутствуют. Цвет стула коричневатый. Мочепускание не нарушено, безболезненное. Цвет мочи желтый. Область почек не изменена.

Результаты клинико-диагностического обследования

Клинический анализ мочи. 18.10.2021. Удельный вес 1,006 г/л, прозрачность неполная, цвет желтый, pH 5,50 ЕД, белок количественно 0,2 г/л, глюкоза полуколичественно отрицательно ммоль/л, кровь полуколичественно отрицательно количество/мкл, лейкоциты полуколичественно 250,0 количество/мкл. **19.10.2021.** Удельный вес 1,015 г/л, прозрачность мутная, цвет желтый, pH 6,0 ЕД, белок количественно 0 г/л, глюкоза полуколичественно отрицательно ммоль/л, кровь полуколичественно отрицательно количество/мкл, лейкоциты полуколичественно (+++++) количество/мкл. **21.10.2021.** Без патологии. **25.10.2021.** Белок количественно 0,1 г/л, лейкоциты полуколичественно 25 количество/мкл. В остальном без патологии.

Определение суточной экскреции белка с мочой. 19.10.2021. Белок количественно 0,180 г/сут.

Клинический анализ крови. 18.10.2021. Hb 107 г/л, эритроциты $4,05 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 334×10^9 /л, лейкоциты $8,6 \times 10^9$ /л, гематокрит 33,2%, средний объем эритроцита 82 фл, средняя концентрация Hb в эритроците 322 г/л,

ширина распределения эритроцитов по объему 43,3 фл, средний объем тромбоцитов в крови 9,00 фл, эозинофилы $0,06 \times 10^9$ /л, базофилы $0,04 \times 10^9$ /л, моноциты $0,51 \times 10^9$ /л, лимфоциты $1,76 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $6,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы $\times 0,8\%$, базофилы 0,5%, моноциты 5,9%, лимфоциты 20,6%, нейтрофилы 71,0%, СОЭ 32,0 мм/ч. **19.10.2021.** Без существенной динамики. **20.10.2021.** Hb 92 г/л. В остальном без существенной динамики. **21.10.2021.** Hb 102 г/л. В остальном без существенной динамики.

Биохимический анализ сыворотки крови. 18.10.2021. Общий белок 81,6 г/л, альбумин 46,9 ЕД/л, глобулины 34,7 г/л, лактатдегидрогеназа 152,3 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 13,5 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 13,4 ЕД/л, креатинкиназа 54,2 ЕД/л, щелочная фосфатаза 115,9 ЕД/л, альфа-амилаза 121,22 ЕД/л, глюкоза 5,82 ммоль/л, триглицериды общие 1,75 ммоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,71 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 2,83 ммоль/л, кальций общий 2,47 ммоль/л, железо 4,8 мкмоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, мочевина 12,9 ммоль/л, креатинин 237,8 мкмоль/л, билирубин общий 3,4 мкмоль/л. **22.10.2021.** Калий 3,5 ммоль/л, мочевины 11,2 ммоль/л, креатинин 247,1 мкмоль/л. **25.10.2021.** Калий 3,5 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, мочевины 22,2 ммоль/л, креатинин 248,8 мкмоль/л.

Коагулограмма. 19.10.2021. Активированное частичное тромбопластиновое время 38,1 с, протромбиновое время 13,8 с, международное нормализованное отношение 1,01. **20.10.2021.** Без существенной динамики.

Черескожная пункционная биопсия правой почки под контролем УЗИ. 20.10.2021. Под местной анестезией Sol. Novocaini 0,5% 40 мл в поясничной области справа по заднемышечной линии под контролем УЗИ выполнена пункция паренхимы среднего сегмента правой почки. Получено два фрагмента ткани паренхимы почки на гистологию.

Гистологическое исследование биоптата почки. 20.10.2021 (рис. 1): проведены окраски: гематоксилин-эозином, реакция шик-йодной кислотой (ШИК) и трихром по Массону. При световой микроскопии: в препарате 5 клубочков, 1 из них полностью склерозирован. Оставшиеся клубочки не увеличены в размерах без мезангиальной и эндочаппилярной гиперклеточности. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция преимущественно мононуклеарами с небольшой тенденцией к инвазии в канальцы (тубулит 2–3 лимфоцита на срез канальца). Имеется одна крупная интерстициальная гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток с примесью эозинофилов и нейтрофилов. Отек и формирующийся фиброз интерстиция с сопутствующей атрофией канальцев (зеленые стрелки).

ющей атрофией канальцев. Артериолы без особенностей. Артерий нет в препарате. При иммунофлуоресценции: IgG – нет, IgA – нет; IgM – нет, C1q – нет, C3 – нет, Карра – нет, Lambda – нет, фибриноген – нет. **Заключение:** ГИН.

Компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа, гортани. 23.10.2021. Заключение: КТ-признаки минимальных пристеночных утолщений верхнечелюстных пазух с двух сторон.

КТ органов грудной полости. 23.10.2021. Заключение: патологических изменений органов грудной клетки не выявлено.

УЗИ почек. 21.10.2021, 13:55. Описание. Правая почка: размеры 91×48 мм, расположена обычно, при дыхании подвижна, контуры ровные, четкие. Синус уплотнен. Паренхима толщиной 15 мм, эхогенность обычная. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена. Конкременты: не визуализируются. Левая почка: размеры 95×52 мм, расположена обычно, при дыхании подвижна, контуры ровные, четкие. Синус уплотнен. Паренхима толщиной 16 мм, эхогенность обычная. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена. Конкременты не визуализируются. Под капсулой обеих почек выпота не выявлено. Область надпочечников не изменена с обеих сторон. **Заключение:** без структурных изменений.

УЗИ органов брюшной полости. 23.10.2021, 13:55. **Заключение:** УЗИ-картина без структурных изменений.

Клинический диагноз

Основное заболевание: ГИН на фоне НЯК.

Фоновое заболевание: НЯК с тотальным поражением толстого кишечника, хроническое рецидивирующее течение, средней степени тяжести, умеренной активности. Хроническая ВЭБ-инфекция.

Осложнения основного заболевания: состояние на патогенетической терапии системными глюкокортикоидами: пульсовое введение метилпреднизолона в суммарной дозе 9000 мг 23.10.2021.–25.10.2021, 07.12.2021–09.12.2021, 26.01.2022–28.01.2022 с последующим переходом на пероральный прием 30 мг в преднизолоновом эквиваленте.

Сопутствующие заболевания: хронический поверхностный гастрит.

Лечение: раствор метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно, 1 раз в сутки днем, 3 дня. Раствор NaCl 0,9% 500,0 мл однократно 20.10.2021. Раствор железа III гидроксид сахарозный комплекс 100 мг внутривенно капельно, 1 раз в сутки днем, 19.10.2021–29.10.2021. Раствор пропранолол 200 мг внутривенно, однократно, 08:50, 20.10.2021. Таблетки метилпреднизолон 24 мг 1 раз в сутки утром 18.10.2021–26.10.2021. Таблетки омепразол 20 мг 2 раза в сутки утром, вечером 18.10.2021–26.10.2021. Таблетки месалазин 4 г 1 раз в сутки утром 18.10.2021–26.10.2021. Таблетки будесонид 9 мг 1 раз в сутки утром 18.10.2021–26.10.2021. Таблетки кальция карбонат + колекальциферол 1 раз в сутки днем 18.10.2021–26.10.2021. Таблетки ко-тримоксазол 480 мг 1 раз в сутки утром 22.10.2021–30.10.2021.

В последующем пациентка поступала для продолжения лечения и его контроля 07.12.2021. При поступлении в общем анализе крови Hb 135 г/л, лейкоциты $18,3 \times 10^9$ /л, в биохимическом анализе крови креатинин 175,7 мкмоль/л, мочевины 18,3 ммоль/л, мочевая кислота 449,2 мкмоль/л. В общем анализе мочи белок 0,1 г/л, суточная протеинурия составила 0,245 г/сут. При инструментальном обследовании данных за патологию не получено, почки нормальных размеров (правая 95×43 мм, левая 95×50 мм), ЧЛС не расширена, конкременты не выявлены. Пациентке инициирована патогенетическая терапия системными глюкокортикоидами. С 07.12.2021 по 09.12.2021 выполнено второе пульсовое введение метилпреднизолона в суммарной дозе 3000 мг с последующим переходом на пероральный прием 30 мг в преднизолоновом эквиваленте. Лечение перенесла

удовлетворительно. При контрольных анализах крови показатели азотемии и электролитные показатели стабильные – креатинин 155,3 мкмоль/л, мочевины 14,2 ммоль/л, калий 3,5 ммоль/л, в общем анализе мочи белок не обнаружен.

При повторной госпитализации 26.01.2022 в общем анализе крови Hb 142 г/л, лейкоциты $17,7 \times 10^9$ /л, в биохимическом анализе крови креатинин 136 мкмоль/л, мочевины 12,6 ммоль/л, мочевая кислота 429 мкмоль/л. В общем анализе мочи белок, эритроциты, лейкоциты не определяются, суточная протеинурия составила 0,06 г/сут. При инструментальном обследовании без особенностей. В период с 26.01.2022 по 28.01.2022 выполнено третье пульсовое введение метилпреднизолона в суммарной дозе 3000 мг с последующим переходом на пероральный прием 30 мг в преднизолоновом эквиваленте.

Обсуждение

У пациентки первые признаки поражения почек в виде увеличения креатинина до 109 мкмоль/л отмечены через год после дебюта НЯК, более значимое изменение креатинина – 165 мкмоль/л через 2 года, сопровождалось снижением относительной плотности мочи – 1008 относительных единиц. В то же время клинические проявления поражения почек отсутствовали и отчасти маскировались проявлениями язвенного колита. Только через 3 года от начала заболевания при креатинине 215 мкмоль/л и суточной протеинурии 0,52 г/сут выставлен диагноз ГИН, который по данным биопсии уточнен как ГИН. Известно, что данный тип интерстициального поражения почек встречается при ВЗК и ассоциируется в первую очередь с БК [8]. Часто в дебюте ВЗК клиническая и эндоскопическая картины бывают похожи, что затрудняет дифференциальную диагностику. В связи с этим можно предполагать неверную диагностику у пациентки НЯК вместо БК. Однако клиническая картина в виде диареи малыми порциями с содержанием слизи и крови, тотальное поражение слизистой толстого кишечника с формированием геморрагий, эрозии, микроабсцессов, а также характерной гистологической картиной в виде изъязвления, деформации крипт, умеренной лимфоплазмодитарной инфильтрацией с умеренным числом лейкоцитов, лейкоцитарной инфильтрацией единичных крипт не позволяли сомневаться в диагнозе НЯК. В то же время, несмотря на лечение, заболевание непрерывно рецидивировало, что требовало объяснения. Одна из вероятных причин – ВЭБ. Известно, что на фоне иммуносупрессии может происходить активная пролиферация ВЭБ во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, что сопровождается их структурными изменениями. Доказано, что ВЭБ-инфекция может играть определенную роль в ухудшении клинического течения ВЗК, приводя к рефрактерному ВЗК [11–13]. С учетом высокой вирусной нагрузки у пациентки на фоне обострения НЯК, вполне вероятно роль ВЭБ в хроническом непрерывно рецидивирующем течении заболевания. Почки – не типичный орган, который поражается ВЭБ-инфекцией. Однако существуют данные о поражении почек ВЭБ с развитием гломерулонефрита, IgA-нефропатии, различных вариантов гломерулопатий, гемолитико-уремического синдрома у пациентов с инфекционным мононуклеозом или хронической активной ВЭБ-инфекцией [14]. Выраженные нарушения функции почек у пациентки выявлены на фоне обострения герпетической инфекции, что делает вероятным ее вклад в поражение почек. Терапия НЯК у пациентки проводилась 5-АСК, которая ассоциируется с развитием поражения почек по типу ГИН. Первые проявления нарушения функции почек выявлены через полтора года нерегулярного приема месалазина и сульфасалазина. По литературным данным отсутствует четкая взаимосвязь между длительностью/дозой терапии и развитием поражения почек, поэтому терапия 5-АСК может также рас-

смагиваться этиологическим фактором развития ГИН в нашем случае [1, 4]. В то же время пациентке не отменяли препараты 5-АСК и отмечалось улучшение функции почек в виде уменьшения креатинина в крови и белка в моче на фоне повторных курсов пульс-терапии метилпреднизолоном. Известно, что кортикостероиды эффективны при лечении лекарственного ГИН. Также существуют данные о лечении острой ВЭБ-инфекции кортикостероидами, однако сообщений о пульс-терапии обострений хронической ВЭБ-инфекции в доступной литературе нет [15]. Характер гранулемы у пациентки с учетом ее выраженности нетипичен для лекарственной ГИН, и только присутствие эозинофилов косвенно может указывать на аллергическую, лекарственную природу процесса.

Заключение

Представленный клинический случай еще раз показывает возможность развития ГИН у пациентов с ВЗК. В данном случае остается неясной причина его развития – НЯК, или терапия препаратами 5-АСК, или выявленная у пациентки ВЭБ-инфекция. Возможно также сочетание этих причин в механизме развития ГИН. Пульс-терапия метилпреднизолоном показала эффективность при лечении ГИН, даже при до конца не выясненной природе поражения почек.

Раскрытие конфликта 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. А.Ю. Мартынов – концептуализация, курация данных, визуализация, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; И. Латифату – формальный анализ, курация данных, написание – первоначальный вариант; Н.Д. Рябухина – формальный анализ, курация данных, написание – первоначальный вариант.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.Yu. Martynov – conceptualization, data curation, visualization, formal analysis, writing – original draft, review, editing; Ya. Latifatou – formal analysis, data curation, writing – original draft; N.D. Ryabukhina – formal analysis, data curation, writing – original draft.

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. Пациентка подписала 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 accompanying images within the manuscript.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Figueiredo AC, Rodrigues L, Sousa V, et al. Granulomatous interstitial nephritis: a rare diagnosis with an overlooked culprit. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e229159. DOI:10.1136/bcr-2018-229159
2. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/CJN.04660513
3. Moss JG, Parry CM, Holt RCL, McWilliam SJ. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):61. DOI:10.1186/s40001-022-00687-y
4. Seidlin JB, Riis LB, Butt RA. Crohn's Disease With Progressive Renal Impairment. *Gastroenterology.* 2020;158(1):58-9. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.012
5. Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(2):149-58. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv219
6. Jairath V, Hokkanen SRK, Guizzetti L, et al. No increased risk of nephrotoxicity associated with 5-aminosalicylic acid in IBD: a population-based cohort and nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(4):416-24. DOI:10.1111/apt.15408
7. Colvin RB, Traum AZ, Taheri D, et al. Granulomatous interstitial nephritis as a manifestation of Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:125-7. DOI:10.5858/arpa.2012-0224-CR
8. Timmermans SA, Christiaans MH, Abdul-Hamid MA, et al. Granulomatous interstitial nephritis and Crohn's disease. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):556-9. DOI:10.1093/ckj/sfw041
9. Janssen U, Naderi S, Amann K. Idiopathic granulomatous interstitial nephritis and isolated renal sarcoidosis: Two diagnoses of exclusion. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211038470. DOI:10.1177/20503121211038470
10. Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, et al. Renal Granulomatoses: A Retrospective Study of 40 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):170-80. DOI:10.1097/MD.0b013e3180699f55
11. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1915-26. DOI:10.3748/wjg.v21.i6.1915
12. Pezhouh MK, Miller JA, Sharma R, et al. Refractory inflammatory bowel disease: Is there a role for Epstein-Barr virus? A case-controlled study using highly sensitive Epstein-Barr virus-encoded small Rna1 in situ hybridization. *Hum Pathol.* 2018;82:187-92. DOI:10.1016/j.humpath.2018.08.001
13. Zhang H, Zhao S, Cao Z. Impact of Epstein-Barr virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2022;13:1001055. DOI:10.3389/fimmu.2022.1001055
14. Ramelli GP, Marone C, Truniger B. Akutes Nierenversagen bei infektiöser Mononukleose [Acute kidney failure in infectious mononucleosis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1990;120(43):1590-4 (in German).
15. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):62. DOI:10.1186/s12875-019-0954-3

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мартынов Алексей Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: martynov-ayu@rudn.ru

Латифату Йайа – аспирант каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН

Рябухина Наталья Дмитриевна – ординатор каф. онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В.П. Харченко ФГАОУ ВО РУДН

✉ **Alexey Yu. Martynov** – Cand. Sci. (Med.). Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. E-mail: martynov-ayu@rudn.ru; ORCID: 0000-0002-2438-2862

Yaya Latifatou – Graduate Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0009-0001-9282-3893

Natalya D. Ryabukhina – Medical Resident, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0000-0002-6547-3453

Статья поступила в редакцию / Submitted: 01.09.2024

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 21.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Выбор лечебной тактики при легких и среднетяжелых формах язвенного колита

О.В. Головенко✉, И.Д. Лоранская, А.М. Осадчук

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Язвенный колит (ЯК) – хроническое иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся непрерывным негранулематозным воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Воспаление может ограничиваться прямой кишкой, но часто распространяется на проксимальные отделы толстой кишки. Легкие и среднетяжелые формы ЯК констатируются у большинства пациентов, особенно при дистальном поражении толстой кишки. Цель терапии ЯК – достижение эндоскопической ремиссии. Клиническая ремиссия рассматривается как промежуточная цель. Современные российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве 1-й линии терапии легких и среднетяжелых форм ЯК предлагают использовать 5-аминосалициловую кислоту (месалазин) – эффективное противовоспалительное лекарственное средство с наилучшим профилем безопасности среди всех используемых в настоящее время классов лекарственных средств. Клиническая эффективность месалазина зависит от его концентрации в слизистой оболочке пораженных отделов толстой кишки, поэтому для лечения дистального ЯК рекомендуются ректальные формы месалазина. При лечении язвенного проктита предпочтение отдается суппозиториям, так как они позволяют добиться наивысшей концентрации активного компонента в прямой кишке. Если воспаление распространяется на вышележащие отделы толстой кишки, то оптимальными лекарственными формами для ректальной терапии являются микроклизмы или пена. При левостороннем и тотальном ЯК рекомендуется комбинированная терапия пероральными и ректальными формами месалазина. Гранулы месалазина по сравнению с таблетками создают более высокую концентрацию месалазина в дистальных отделах толстой кишки, поэтому они предпочтительны при левостороннем ЯК. Комбинация гранул месалазина с суппозиториями позволяет существенно повысить комплаенс лечения. При недостаточной эффективности месалазина к лечению целесообразно добавить ректальное введение глюкокортикоида будесонида. По сравнению с системными глюкокортикоидами он обладает высокой местной противовоспалительной активностью и минимальным числом побочных эффектов. В настоящем обзоре литературы будут представлены современные схемы и алгоритм лечения дистального и тотального ЯК пероральными и ректальными формами месалазина, а также ректальной формой будесонида.

Ключевые слова: язвенный колит, месалазин, 5-аминосалициловая кислота, будесонид, ректальная терапия

Для цитирования: Головенко О.В., Лоранская И.Д., Осадчук А.М. Выбор лечебной тактики при легких и среднетяжелых формах язвенного колита. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):744–749. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203506

REVIEW

The choice of treatment approach for mild and moderate ulcerative colitis: A review

Oleg V. Golovenko✉, Irina D. Loranskaia, Alexey M. Osadchuk

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic immune-inflammatory disease of unknown etiology characterized by continuous non-granulomatous inflammation of the colon mucosa. Inflammation may be limited to the rectum but often extends to the proximal colon. Mild and moderate UC are diagnosed in most patients, especially in distal colon involvement. The goal of UC therapy is to achieve endoscopic remission. Clinical remission is an intermediate goal. Current Russian and international clinical guidelines recommend 5-aminosalicylic acid (mesalazine), an effective anti-inflammatory drug with the best safety profile among currently used classes of drugs, as first-line therapy for mild and moderate UC. The clinical efficacy of mesalazine depends on its concentration in the mucosa of the affected colon; therefore, rectal formulations are recommended for the treatment of distal UC. Suppositories are preferred for the treatment of ulcerative proctitis, as they deliver the highest concentration of the active substance to the rectum. If the inflammation spreads to the proximal colon, the optimal rectal formulations are microclysters or foam. Combination therapy with oral and rectal formulations of mesalazine is recommended for left-sided and total UC. Mesalazine granules deliver a higher concentration of mesalazine in the distal colon than tablets, so they are preferred in left-sided UC. The combination of mesalazine granules with suppositories can significantly improve treatment compliance. In case of insufficient response to mesalazine, it is recommended to add rectal budesonide. Compared to systemic glucocorticoids, it has high local anti-inflammatory activity and minimal side effects. This literature review presents current regimens and algorithms for the treatment of distal and total UC with oral and rectal formulations of mesalazine and rectal budesonide.

Keywords: ulcerative colitis, mesalazine, 5-aminosalicylic acid, budesonide, rectal therapy

For citation: Golovenko OV, Loranskaia ID, Osadchuk AM. The choice of treatment approach for mild and moderate ulcerative colitis: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):744–749. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203506

Введение

Легкие и среднетяжелые формы заболевания констатируются у большинства больных язвенным колитом (ЯК), преимущественно при проктите, проктосигмоидите и левостороннем колите, в то время как тяжелые формы встречаются только у 10–15% пациентов [1, 2]. Как правило, тяжесть атаки ЯК коррелирует с протяженностью поражения толстой кишки [3].

Согласно результатам датского эпидемиологического исследования у 73% пациентов отмечался проктосигмоидит. Ретроградное распространение воспаления выявлено у 23% пациентов в течение 7 лет наблюдения и

служило прогностическим маркером тяжелого течения заболевания [1].

Современная стратегия лечения ЯК (treat to target – лечение до достижения цели) предусматривает достижение не только клинической, но и эндоскопической ремиссии [4].

В соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями в качестве 1-й линии терапии пациентам с легкой и среднетяжелой атаками ЯК рекомендуются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [5, 6]. Непатентованное название 5-АСК – месалазин. Препарат широко используется для лечения как дистальных, так и распространенных форм ЯК.

В настоящее время для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК предлагаются различные пероральные и ректальные формы препарата месалазина. Выбор конкретного лекарственного препарата (ЛП) месалазина и способа его введения часто вызывает трудности у практикующих врачей. Лечение резистентных к терапии месалазином дистальных форм ЯК также представляет серьезную проблему. В этом случае к терапии рекомендуют добавить ректальные формы топического глюкокортикоида (ГК) – будесонида [6, 7].

Цель исследования – на основании анализа источников литературы определить место месалазина и будесонида в современных схемах лечения легких и среднетяжелых форм ЯК.

Выбор ЛП месалазина и способа его введения при легких и среднетяжелых формах ЯК

Месалазин оказывает множество лечебных эффектов при ЯК:

- подавляет синтез медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) путем ингибирования циклооксигеназы;
- ингибирует функции нейтрофильных гранулоцитов – миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных токсичных кислородных радикалов;
- тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты;
- оказывает антиоксидантное действие;
- участвует в активации рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом γ , играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки (СО) кишечника;
- значимо влияет на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий;
- эффективно ингибирует нуклеарный фактор каппа-би, отвечающий за регуляцию генной активности и синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, фактора некроза опухоли α).

Кроме того, месалазин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) клеток колоректального рака, подавляет митогенактивированную протеинкиназу и уменьшает скорость пролиферации СО толстой кишки у пациентов со спорадическими полипами [8, 9].

Месалазин обладает наилучшим профилем безопасности по сравнению с базисными лекарственными средствами других фармакологических групп – ГК, генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными иммуносупрессорами [10].

Первым ЛП для лечения ЯК, который содержал в составе молекулу 5-АСК, был сульфасалазин (салазосульфопиридин). Молекула 5-АСК в сульфасалазине соединяется азотной связью с молекулой сульфаниламида – сульфопиридина. В толстой кишке фермент бактерий азоредуктаза разрушает азотную связь, высвобождая активный противовоспалительный компонент препарата – 5-АСК. Сульфопиридин выступает исключительно в качестве «носителя», позволяющего доставить 5-АСК в толстую кишку. Побочные эффекты при длительном приеме сульфасалазина встречаются у значительного числа больных.

Практически все побочные эффекты сульфасалазина обусловлены сульфопиридином. Его метаболизм осуществляется в печени посредством ацетилирования, поэтому у пациентов с медленным фенотипом данных реакций происходит накопление токсических концентраций сульфопиридина даже при использовании терапевтических доз препарата.

Большим достижением в лечении воспалительных заболеваний кишечника была разработка нового поколения ЛП, содержащих «чистый» месалазин. Эти ЛП позволяют избежать побочных эффектов, обусловленных сульфопиридином, и создать высокую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления. Препараты месалазина I поколения для перорального приема отличаются различной защитной обо-

лочкой таблетки, которая растворяется либо при определенном pH внутрикишечной среды, либо независимо от pH (транзит, начало высвобождения месалазина происходит уже в желудке).

В таблетках Салофальк® действующее вещество месалазин заключено в оболочку из специального полимерного материала, которая растворяется при $pH > 6$, т.е. в терминальном отделе тонкой кишки и толстой кишке, поэтому в этих отделах кишечника создается наивысшая концентрация месалазина. Рекомендованная суточная доза таблеток Салофальк составляет 3,0–4,0 г, разделенных на 3–4 приема.

Введение в клиническую практику инновационных лекарственных форм месалазина на основе полимерных матриц (с возможностью однократного приема суточной дозы), таких как гранулы Салофальк®, способствует не только повышению эффективности стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника, но и значительному улучшению комплаенса. Это инновационная двухкомпонентная лекарственная форма, сочетающая pH-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из ядра на основе оригинальной полимерной матрицы. Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает pH-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжающееся в нижележащих отделах кишечника. Потеря действующего вещества до подвздошной кишки при этом минимальна. Полимерное матричное ядро обеспечивает длительное непрерывное выделение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки, включая прямую кишку. Нерастворимое ядро гранулы, которое выполняет исключительно функцию доставки действующего вещества в толстую кишку, уже без месалазина может выходить со стулом. Это абсолютно нормальное предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул. Большое количество гранул (3 г препарата Салофальк вмещает примерно 3500 гранул) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и благодаря очень большой площади поверхности (3 г гранул = 100 см²) гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику при диарее.

Препарат Салофальк в гранулах может назначаться всего лишь 1 раз в день. Благодаря малому размеру гранул (приблизительно 1 мм), способствующему беспрепятственному прохождению через желудок, их можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Оптимальный профиль высвобождения гранул препарата Салофальк позволяет достичь многих клинических эффектов лечения при существенно более низких дозах месалазина (3,0 и 1,5 г) по сравнению с другими препаратами месалазина. Так, по данным объединенного анализа 4 проспективных рандомизированных двойных слепых исследований [11] с участием 705 пациентов с активным ЯК, гранулы препарата Салофальк в дозе 3 г/сут однократно (лечение 8 нед) были эффективны у 86% пациентов с проктосигмоидитом в достижении клинической ремиссии, существенно превосходя по эффективности действие таблеток. При этом гранулы ЛП продемонстрировали и более высокую эффективность в отношении заживления СО по сравнению с таблетками (достижение эндоскопической ремиссии зарегистрировано у 75% пациентов с проктосигмоидитом и левосторонним колитом при приеме гранул препарата Салофальк). При распространенном колите гранулы и таблетки препарата Салофальк демонстрируют примерно равную эффективность.

Согласно рекомендациям ЕССО (Европейской организации по изучению болезни Крона и колита) по диагностике и лечению ЯК [12] «у пациентов с проктосигмоиди-

том применение гранул 5-АСК (гранул Салофальк), а не таблеток, позволяет с большей вероятностью достигать клинической и эндоскопической ремиссии», что делает возможным рассматривать гранулы Салофальк в качестве препарата выбора перорального месалазина при дистальных формах ЯК [11].

Благодаря созданию высокой концентрации 5-АСК в СО гранулы Салофальк позволяют достичь гистологического заживления СО толстой кишки. По данным исследования [13] с участием 54 клинических центров в 13 странах, 380 пациентов с обострением ЯК, гранулы Салофальк по 3 г/сут в течение 8 нед как при одно-, так и трехкратном приеме были эффективны почти у 60% пациентов в достижении гистологического заживления СО толстой кишки (гистологическая ремиссия + улучшение).

Гранулы Салофальк позволяют сохранять стойкую клинико-эндоскопическую ремиссию у пациентов с ЯК, снижая риск рецидива на 55% по сравнению с плацебо [14]. Отсутствие рецидивов ЯК при приеме гранул Салофальк наблюдалось у 8 из 10 пациентов в течение 2,5 года. Это крайне важный момент, так как риск рецидива ЯК возрастает через 1 год после наступления ремиссии, что было показано в исследованиях с другими препаратами месалазина (гранулы Пентаса, Месалазин ММХ), где стойкость ремиссии оценивалась за 1 год наблюдения.

Разные профили высвобождения месалазина из таблеток и гранул препарата Салофальк позволяют создать наивысшую концентрацию активного компонента в том отделе кишечника, который поражен у конкретного больного. Для лечения ЯК, особенно дистальных форм, предпочтительны гранулы Салофальк, а для лечения идиопатического терминального илеита – таблетки Салофальк.

Терапевтический эффект месалазина зависит от его концентрации в СО толстой кишки, поэтому так важен способ его доставки в пораженный сегмент. Для язвенного проктита наивысшая концентрация месалазина в прямой кишке создается при использовании суппозитория. Фармакокинетические исследования с использованием радиоизотопов показали, что в случае применения суппозитория ректальных с месалазином активный компонент распределяется исключительно на СО прямой кишки. Если же использовать микроклизмы с суспензией месалазина, например микроклизмы Салофальк, в прямой кишке задерживается только 10% введенного препарата. Большая часть распространяется ретроградно, достигая левого изгиба ободочной кишки [15]. При ректальном применении суспензии месалазина наблюдается низкая системная абсорбция. В зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5–35% от введенной дозы. Концентрация месалазина в СО прямой кишки выше при его ежедневном введении [16].

Суппозитории Салофальк® наиболее эффективны при воспалении, ограниченном прямой и сигмовидной кишкой, и очень удобны для использования благодаря гладкой, скользящей поверхности и «торпедообразной» форме. Действующее вещество, высвобождаемое из суппозитория Салофальк, у пациентов с ЯК концентрируется в прямой кишке и ректосигмоидном отделе кишечника. Это было доказано скинтиграфическими исследованиями с мечеными радиоактивным ^{99m}Tc суппозиториями Салофальк по 500 мг [17].

Рандомизированное клиническое многоцентровое исследование показало, что при активном язвенном проктите терапия суппозиториями Салофальк обеспечивала высокую частоту клинической ремиссии – почти у 90% пациентов. Заживление СО прямой кишки было достигнуто в 86% случаев, а время до первого разрешения симптомов (стул ≤ 3 в сут при отсутствии кровотечения) наступало на 5–7-й день терапии суппозиториями Салофальк [18] (рис. 1, 2).

Рис. 1. Эффективность терапии язвенного проктита суппозиториями Салофальк в дозах 500 и 1000 мг [адаптировано из: 18].

Fig. 1. The effectiveness of therapy of ulcerative proctitis with Salofalk suppositories at doses of 500 and 1000 mg [adapted from: 18].

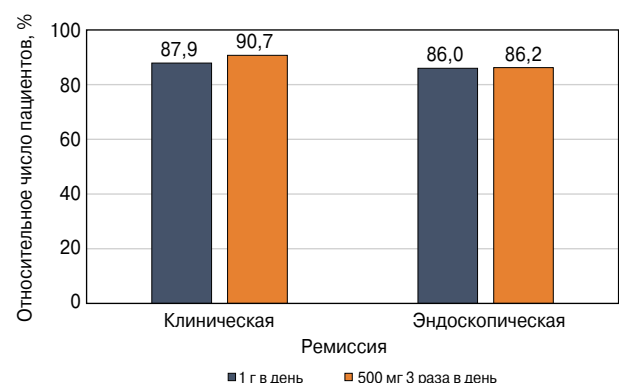
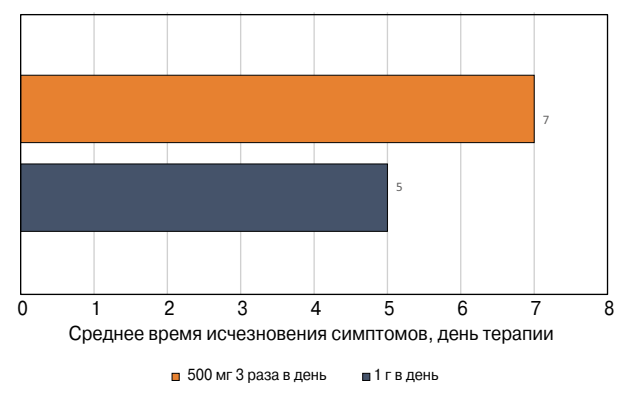


Рис. 2. Скорость наступления клинического ответа на терапию язвенного проктита суппозиториями Салофальк в дозах 500 и 1000 мг [адаптировано из: 18].

Fig. 2. The timing of clinical response to therapy of ulcerative proctitis with Salofalk suppositories at doses of 500 and 1000 mg [adapted from: 18].



Широкая линейка лекарственных форм суппозитория Салофальк (250 мг, 500 мг) позволяет подобрать индивидуальную дозу для эффективного лечения. Суппозитории 500 мг применяются (если суточная доза 1000 мг) по 1 суппозиторию утром и на ночь или 1 суппозиторий вечером (19:00–20:00) и на ночь.

Другая лекарственная форма препарата для ректального применения – пена Салофальк®. В 30 мл пены содержится 1,0 г месалазина. Каждый баллончик рассчитан на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое). Салофальк в форме пены (аэрозоля) позволяет проводить эффективную местную терапию при воспалительных заболеваниях кишечника, обеспечивая оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью СО. Эффективность пены сопоставима с эффективностью клизм Салофальк®, но при этом пациенты отдают предпочтение пене Салофальк как существенно более удобной в применении лекарственной форме. Следует отметить, что пена Салофальк в целом лучше удерживается на СО кишки за счет повышенных адгезивных свойств, чем жидкая суспензия в клизмах, что особенно важно для использования у пациентов с нарушенной резервуарной функцией прямой кишки, неотложными позывами на дефекацию и тенезмами.

Клиническая эффективность ректальных форм препаратов месалазина определяется концентрацией месалазина в СО толстой кишки [19]. Эффективность местных препаратов 5-АСК при проктите превосходит пероральные препараты, при использовании которых за счет быстрого транзита снижается контакт с воспаленной СО и уменьшается концентрация ЛП в прямой кишке [20–22]. В рандомизированном слепом исследовании в течение 4 нед сравнивался пероральный препарат месалазина (таблетки по 800 мг 3 раза в сутки) с ректальными суппозиториями месалазина (400 мг суппозиториях 3 раза в сутки). Частота клинической, эндоскопической и гистологической ремиссий была существенно выше при использовании ректальных суппозиториях с месалазином, чем его пероральной формы [21].

В то же время при левостороннем ЯК комбинация пероральных и местных форм препарата 5-АСК пролонгирует контакт СО прямой и сигмовидной кишки с активной субстанцией и способствует достижению более ранней и глубокой ремиссии [23, 24]. Однако при язвенном проктите сравнительных исследований комбинации пероральных и ректальных препаратов с монотерапией ректальными препаратами еще не проводилось [7].

Место будесонида в современных схемах лечения ЯК

Ректальные формы ГК следует подключать к терапии проктита и левостороннего колита при неэффективности или непереносимости местных и пероральных препаратов 5-АСК. Оптимальным ЛП из группы ректальных стероидов является пена будесонида (Буденофальк®). Ректальный будесонид предпочтительнее ректальных системных стероидов в связи с более быстрым наступлением клинического ответа и существенно меньшей частотой развития стероидных побочных эффектов [25].

Ректальная пена Буденофальк – единственный в России ЛП ГК для ректального применения, зарегистрированный для лечения легкой и среднетяжелой атаки язвенного проктита и проктосигмоидита. Пена будесонида длительно (примерно 6 ч) удерживается на СО прямой и сигмовидной кишки, поддерживая высокую местную концентрацию будесонида, а малый объем (20 мл) решает проблему с удержанием препарата. Клинический ответ при применении пены будесонида наступает в среднем уже на 7-й день лечения. При язвенном проктите и левостороннем колите ректальную пену Буденофальк следует добавлять для усиления терапии при отсутствии ответа (или недостаточном ответе) на ректальный месалазин или комбинацию ректального и перорального месалазина до назначения системных стероидов [26].

Исследования показали эффективность пены будесонида даже при тотальном ЯК, поскольку заживление СО дистальных отделов толстой кишки (начального «очага воспаления» при ЯК) способствует ремиссии заболевания вне зависимости от его распространенности [27].

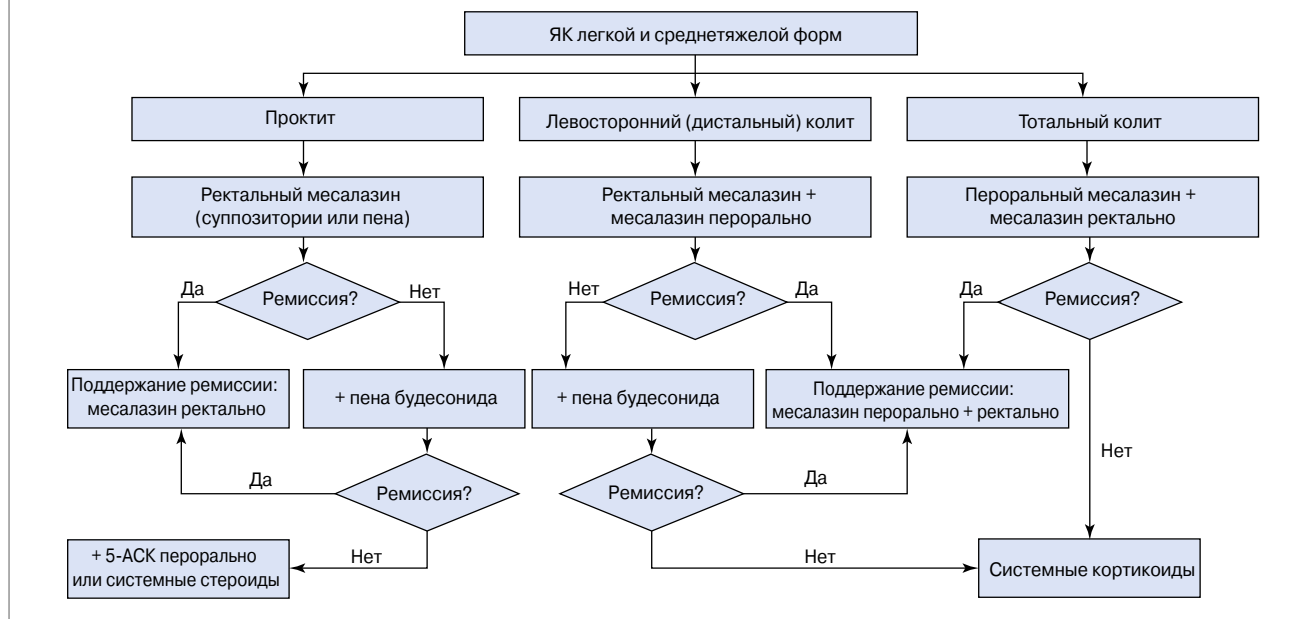
По данным исследования Т. Kobayashi и соавт. (2025 г.), пена будесонида обеспечивает раннее прекращение неотложных позывов к дефекации и анального недержания при ЯК [28].

Пена Буденофальк применяется при ЯК в дозе 2 мг (1 впрыскивание) 1 раз в день в течение 6–8 нед, при более выраженном воспалении доза может быть увеличена до 4 мг/сут (2 впрыскивания в день).

Комбинированная терапия левостороннего и тотального ЯК

В российских клинических рекомендациях для купирования легких и среднетяжелых атак ЯК предлагается комбинация таблеток или микрогранул месалазина с ректальными микроклизмами или пеной с месалазином [6].

Рис. 3. Алгоритм лечения ЯК [26].
Fig. 3. Treatment algorithm for ulcerative colitis [26].



Комбинированная терапия быстрее и эффективнее индуцирует ремиссию за счет гораздо более высокого (чем при монотерапии) уровня месалазина в СО кишечника. У пациентов в ремиссии, получающих поддерживающую терапию пероральным месалазином, дополнительное назначение месалазина ректально, даже 2 раза в неделю по выходным («терапия выходного дня»), достоверно превосходит по эффективности только пероральную терапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем в 4 раза (с 76,9 до 18,2%) [29].

Часть пациентов испытывают трудности при применении клизм с месалазином и отдают предпочтение суппозиториям с месалазином как более удобным для использования ректальным формам. Даже при наличии более распространенного колита заживление СО прямой кишки может улучшить клинические результаты. Поэтому для улучшения климатической комбинированной терапии легких и среднетяжелых атак ЯК может быть рекомендована комбинация пероральных препаратов месалазина, обеспечивающих высокую концентрацию на протяжении толстой кишки, включая ее дистальные отделы (гранул Салофальк 3–4 г/сут), и ректальных суппозиториях с месалазином (суппозиториях Салофальк 1–1,5 г/сут). Предложенная комбинация препаратов позволяет создать высокую концентрацию месалазина в левых отделах толстой кишки и существенно повысить эффективность проводимого лечения.

Рекомендуемый алгоритм лечения ЯК представлен на рис. 3.

Заключение

Основным ЛП для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК в настоящее время является 5-АСК (месалазин). Клиническая эффективность месалазина зависит от его концентрации в СО пораженных отделов толстой кишки. При лечении язвенного проктита предпочтение отдается ректальным суппозиториям, так как они позволяют добиться наивысшей концентрации месалазина в прямой кишке. Тактика терапии левостороннего и тотального ЯК заключается в комбинации пероральных и ректальных форм препаратов месалазина. В случае резистентности к месалазину пациентов с язвенным проктитом или проктосигмоидитом рекомендуется применение топического ГК будесонида.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ».

Disclosure of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Falk Foundation e.V.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Головенко – написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование, концептуализация, методология; И.Д. Лоранская – написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование, формальный анализ, концептуализация; А.М. Осадчук – написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование, концептуализация, методология.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Golovenko – writing – original draft, review, editing, conceptualization, methodology; I.D. Loranskaia – writing – original draft, review, editing, formal analysis, conceptualization; A.M. Osadchuk – writing – original draft, review, editing, conceptualization, methodology.

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

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

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Burisch J, Ungaro R, Vind I, et al. Proximal disease extension in patients with limited ulcerative colitis: A Danish population-based inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1200-4. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx066
- Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population based cohorts: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-56.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2017.06.016
- Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт, 2017. 180 с. [Golovenko OV, Khomeriki SG, Ivanova EV, et al. Vospalitel'nye zabolevaniya kishhechnika. Klinicheskie, endoskopicheskie, morfologicheskie aspekty diagnostiki. Printsipy sovremennoy terapii. Moscow: Prima Print, 2017. 180 p. (in Russian)].
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab178
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10-44 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologiya*. 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
- De Deo D, Dal Buono A, Gabbadini R, et al. Management of proctitis in ulcerative colitis and the place of biological therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(6):443-53. DOI:10.1080/14712598.2024.2369189
- Schreiber S, Raedler A, Stenson WF, MacDermott RP. The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(2):451-502. PMID:1512051
- Kaufman J, Griffiths TA, Surette MG, et al. Effects of mesalamine (5-aminosalicylic acid) on bacterial gene expression. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):985-96. DOI:10.1002/ibd.20876
- Santos Y, Jaramillo AP. Effectiveness of mesalamine in patients with ulcerative colitis: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(8):e44055. DOI:10.7759/cureus.44055
- Leifeld L, Pfützner R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(9):1115-22. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04840.x
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx009
- Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomised, noninferiority trial. *Gut*. 2009;58(2):233-40. DOI:10.1136/gut.2008.154302
- Lichtenstein GR, Gordon GL, Zakko S, et al. Long-term benefit of mesalazine granules for patients who achieved corticosteroid-induced ulcerative colitis remission. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):221-9. DOI:10.1007/s10620-015-3866-7
- Vitti RA, Meyers F, Knight LC, et al. Quantitative distribution of radiolabeled 5-aminosalicylic acid enemas in patients with left-sided ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1989;34(11):1792-7. DOI:10.1007/BF01540060
- Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):102-5. DOI:10.1016/j.crohns.2009.08.003
- Stein LB, Vitti RA, Knight LC, et al. Distribution of 6-ASA suppositories in left-sided inflammatory bowel disease (LSIBD). *Gastroenterology*. 1991;100(5, Suppl. 2):A253.
- Andus T, Kocjan A, Müser M, et al.; International Salofalk Suppository OD Study Group. Clinical trial: A novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(11):1947-56. DOI:10.1002/ibd.21258
- D'Inca R, Paccagnella M, Cardin R, et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665-70. DOI:10.3748/wjg.v19.i34.5665
- Varum F, Thorne H, Bravo R, et al. Targeted colonic release formulations of mesalazine – A clinical pharmacokinetic proof-of-concept study in healthy subjects and patients with mildly active ulcerative colitis. *Int J Pharm*. 2022;625:122055. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.122055
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):93-7. DOI:10.1007/BF02236902
- Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, et al. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(2):155-61. DOI:10.1046/j.1365-2036.2000.00697.x
- Frieri G, Pimpo MT, Palumbo GC, et al. Rectal and colonic mesalazine concentration in ulcerative colitis: Oral vs. oral plus topical treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1413-7. DOI:10.1046/j.1365-2036.1999.00642.x
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(10):1867-71. PMID:9382054
- Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(6):623-9. DOI:10.1111/j.1365-2036.1994.tb00340.x. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(2):213.
- Pokrotnieks J, Sitkin S. A proposed treatment algorithm for mild to moderate ulcerative colitis with an emphasis on budesonide foam and mucosal healing. *J Gastroenterol*. 2018;53(6):799-800. DOI:10.1007/s00535-018-1458-y
- Naganuma M, Aoyama N, Tada T, et al. Complete mucosal healing of distal lesions induced by twice-daily budesonide 2-mg foam promoted clinical remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with distal active inflammation: Double-blind, randomized study. *J Gastroenterol*. 2018;53(4):494-506. DOI:10.1007/s00535-017-1376-4. Erratum in: *J Gastroenterol*. 2018;53(4):579-81. DOI:10.1007/s00535-017-1399-x
- Kobayashi T, Moriya K, Fujii T, et al. Early resolution of bowel urgency by budesonide foam enema results in improved quality of life in patients with ulcerative colitis: A multicenter prospective observational study. *Intest Res*. 2025;23(2):157-69. DOI:10.5217/ir.2024.00005
- Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(9):1115-20. DOI:10.1002/ibd.20158

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Головенко Олег Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drgolovenko@yandex.ru

Лоранская Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉ **Oleg V. Golovenko** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drgolovenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7439-0983

Irina D. Loranskaia – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-3681-4132

Alexey M. Osadchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Статья поступила в редакцию / Submitted: 01.11.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 08.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Синдром Сильвера–Рассела: обзор литературы

А.А. Антонова^{✉1}, Г.Р. Сагитова¹, Г.А. Яманова¹, М.Т. Юнусова¹, М.Р. Бекмурзаева¹, А.Ш. Газуева¹, В.М. Середина²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Замедление темпов роста и отставание в ростовых показателях от возрастных норм представляют собой частую причину обращения за специализированной медицинской помощью к педиатру и детскому эндокринологу. Антропометрический мониторинг, включающий динамическую оценку роста-весовых параметров, является важнейшим компонентом клинического обследования в педиатрии, поскольку служит интегральным маркером соматического здоровья и физического развития ребенка. Этиология низкорослости отличается значительным полиморфизмом, что обуславливает необходимость двухэтапного диагностического алгоритма: верификации собственно задержки роста и последующего определения его патогенетических механизмов. Данное состояние может манифестировать при широком спектре патологических состояний, включая соматотропную недостаточность. В перечень нозологий, ассоциированных с низкорослостью, входят хромосомные аномалии и генетические синдромы (синдромы Тернера, Прадера–Вилли, Сильвера–Рассела – ССР, Нунан), скелетные дисплазии различного происхождения, обменные нарушения, как врожденные, так и приобретенные, задержка развития плода во время беременности, хронические соматические заболевания, патологии эндокринной системы. В обзоре рассмотрен ССР с позиции современного взгляда на проблему патогенетических механизмов, вариантов клинических проявлений, методов диагностического исследования и терапии. ССР представляет собой достаточно редкое генетическое заболевание, основными проявлениями которого являются пренатальная задержка развития, выражающаяся в дефиците массы (МТ) и длины тела новорожденного относительно гестационного возраста, постнатальная гипотрофия, сопровождающаяся различными врожденными аномалиями, обусловленными нарушениями эмбриогенеза. К числу типичных клинических признаков данного синдрома относятся относительная макроцефалия при рождении, треугольный контур лица, диспропорциональный тип телосложения, клинодактилия и наличие участков гиперпигментации кожных покровов. МТ при рождении у детей с ССР не превышает 2500 г, а рост составляет менее 45 см. Недоношенными рождаются 1/3 детей с ССР, при этом антропометрические показатели также не соответствуют гестационному возрасту, что свидетельствует о примордиальном нанизме. У детей отмечаются сниженный аппетит и замедленная прибавка МТ. Прогноз при ССР в целом благоприятный, если заболевание вовремя диагностировано и проводится адекватная терапия. Большинство пациентов успешно адаптируются в обществе и развиваются интеллектуально в пределах нормы, несмотря на низкорослость и специфические черты внешности.

Ключевые слова: синдром Сильвера–Рассела, генетическая патология, задержка внутриутробного развития, фенотип, молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования: Антонова А.А., Сагитова Г.Р., Яманова Г.А., Юнусова М.Т., Бекмурзаева М.Р., Газуева А.Ш., Середина В.М. Синдром Сильвера–Рассела: обзор литературы. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):750–753. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203412

REVIEW

Silver–Russell syndrome: a literature review

Alyona A. Antonova^{✉1}, Gulnara R. Sagitova¹, Galina A. Yamanova¹, Markha T. Yunusova¹, Malika R. Bekmurzaeva¹, Aminat Sh. Gazueva¹, Vasily M. Sereda²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Slow growth and growth retardation compared to age norms are a common reason for seeking specialized medical care from a pediatrician and pediatric endocrinologist. Anthropometric monitoring, including dynamic assessment of height and weight parameters, is the most important component of clinical examination in pediatrics, since it serves as an integral marker of somatic health and physical development of the child. The etiology of short stature is characterized by significant polymorphism, which necessitates a two-stage diagnostic algorithm: verification of the growth retardation itself and subsequent determination of its pathogenetic mechanisms. This condition can manifest itself in a wide range of pathological conditions, including somatotrophic insufficiency. The list of nosologies associated with short stature includes: chromosomal abnormalities and genetic syndromes (Turner, Prader–Willi, Silver–Russell – SRS, Noonan syndromes), skeletal dysplasia of various origins; congenital and acquired metabolic disorders, intrauterine growth retardation, chronic somatic diseases; idiopathic forms (familial and non-familial variants), endocrine disorders. The presented review examines SRS from the perspective of a modern view of the problem of pathogenetic mechanisms, variants of clinical manifestations, as well as methods of diagnostic research and therapy. SRS is a rather rare genetic disease, the main manifestations of which are prenatal developmental delay, expressed in a deficiency of the newborn's body weight and length relative to gestational age, as well as postnatal hypotrophy, accompanied by various congenital anomalies caused by disorders of embryogenesis. Typical clinical signs of this syndrome include: relative macrocephaly at birth, triangular facial contour, disproportionate body type, clinodactyly, and the presence of areas of skin hyperpigmentation. Birth weight in children with SRS does not exceed 2500 g, height is less than 45 cm. One third of children with the syndrome are born prematurely, while the anthropometric indicators also do not correspond to the gestational age, which indicates a primordial nanism. Children have a decreased appetite and slow weight gain. The prognosis for SRS is generally favorable if the disease is diagnosed in time and adequate therapy is carried out. Most patients successfully adapt to society and develop intellectually within normal limits, despite short stature and specific appearance features.

Keywords: Silver–Russell syndrome, genetic disease, fetal growth retardation, phenotype, molecular diagnostic techniques

For citation: Antonova AA, Sagitova GR, Yamanova GA, Yunusova MT, Bekmurzaeva MR, Gazueva ASH, Sereda VM. Silver–Russell syndrome: a literature review. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):750–753. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203412

Введение

В современной медицине и генетике одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем являются наследственные заболевания, обусловленные генетическими нарушениями [1]. Особый интерес привлекает обширная группа синдромов, характеризующихся аномалиями роста, в частности низкорослостью, патогенез которых

связан с различными типами мутаций – как с хромосомными абберациями, так и с «точковыми» изменениями в структуре генов. Генетические нарушения данной категории представляют значительный научный и практический интерес в связи с необходимостью разработки новых методов диагностики и лечения [2, 3]. Рост организма регулируется множеством генетических факторов, а нару-

шения в работе соответствующих генов и их белковых продуктов могут негативно влиять на данный процесс [4], в частности такие, как недостаток эндокринных факторов, влияющих на рост, развитие и дифференцировку, изменение числа рецепторов и их соотношения к гормонам, генетические мутации, обуславливающие диспластические процессы. Ряд генов, ассоциированных у пациентов с низкорослостью, в норме регулируют ключевые клеточные процессы, включая пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз. Немаловажным аспектом является то, что задержка роста может быть обусловлена мутациями в генах, отвечающих за репарацию ДНК, приводящими к нарушению процессов восстановления генетических повреждений и, как следствие, к патологиям роста и развития [3, 5]. Наследственные синдромы, ассоциированные с низкорослостью, существенно снижают качество жизни (КЖ) пациентов и представляют значительные трудности для клинической диагностики, особенно в педиатрической практике. Приведенные сложности обусловлены недостаточной изученностью патогенетических взаимосвязей между конкретными генетическими дефектами, пороками развития и их клиническими проявлениями на разных этапах онтогенеза [3].

К числу трудно диагностируемых генетических патологий, ассоциированных с низкорослостью, относится синдром Сильвера–Рассела (ССР), характеризующийся внутриутробными нарушениями развития и аномалиями остеогенеза, которые сохраняются на протяжении постнатального онтогенеза, что клинически проявляется прогрессирующей низкорослостью, относительной макроцефалией и другими дизморфическими признаками [6–8].

Этиология и патогенез

В 1953 г. Н. Silver и в 1954 г. А. Russell впервые описали клинические случаи синдрома в виде внутриутробной задержки в сочетании с низкорослостью и увеличением уровня гонадотропина в моче [1, 7].

В популяции ССР встречается с частотой 1 случай на 30–100 тыс. родившихся [7, 9].

Генетическая основа ССР сложна и неоднородна [10]. Хотя большинство случаев являются спорадическими, сообщалось о семейных случаях с аутосомно-доминантными заболеваниями или с нарушением геномного импринтинга [11]. Генетическое тестирование позволяет подтвердить клинический диагноз ССР лишь в 60% случаев [12, 13].

Наиболее распространенными причинами являются эпигенетические изменения, включая гипометилирование импринтированного контрольного региона 1 (ICR1) на хромосоме 11 (35–50% случаев), и материнская однополоидная дисомия (mUPD) хромосомы 7 (7–10% случаев) [6, 9, 12]. В редких случаях выявляются патогенные варианты в генах, таких как *CDKN1C*, *IGF2*, *PLAG1* и *HMGA2*. Однако примерно у 40% пациентов, соответствующих клиническим критериям ССР, генетические нарушения не обнаруживаются [14, 15].

Половая и расовая принадлежность на развитие болезни не влияют. Беременность протекает тяжело и нередко осложняется угрозой прерывания в I триместре. Патогенетические механизмы ССР обусловлены нарушениями эмбриогенеза на 6–7-й неделе гестации, затрагивающими хромосомы 7, 11, 15, 17 и 18, которые играют ключевую роль в регуляции роста плода [1, 16]. Характерным генетическим механизмом ССР является однополоидная материнская дисомия, при которой плод наследует две копии хромосомы от матери вместо одной отцовской и одной материнской.

Клиническая картина

Важнейшим клиническим маркером ССР служит пренатальная и постнатальная задержка роста. У доношенных новорожденных с данным синдромом отмечаются низкие

значения соматометрических показателей: длина тела при рождении составляет обычно менее 45 см, масса тела (МТ) – 1500–2500 г [17, 18]. С возрастом у пациентов выраженный дефицит роста сохраняется, что требует динамического наблюдения и коррекции эндокринными методами.

Фенотипические проявления ССР включают комплекс краниофациальных аномалий и скелетных нарушений. Для детей, страдающих ССР, характерна треугольная форма лица, с выступающими лобными буграми, что на фоне небольших размеров лицевой части черепа создает впечатление «псевдогидроцефалии» – относительной макроцефалии. Часто наблюдаются низкосожаженные и оттопыренные ушные раковины [19, 20]. Обнаруживаются гипоплазия нижней челюсти, опущенные уголки губ («рот карпа»), высокое узкое («готическое») небо, в части случаев сочетающееся с расщелиной неба. Нарушения опорно-двигательного аппарата проявляются в виде сколиоза, кино-, син- и полидактилии (особенно часто отмечается искривление мизинца) и других аномалий конечностей [16, 19].

Изменения также затрагивают внутренние органы [21–23]. При исследовании сердечно-сосудистой системы нередко выявляются пролапс атриовентрикулярных клапанов, различные формы аритмии, нарушения внутрижелудочковой проводимости, неполные блокады ножек пучка Гиса [3, 20].

Со стороны желудочно-кишечного тракта примерно у более 70% пациентов отмечаются расстройства пищеварения или недостаточность питания [11, 20]. Более чем у 1/2 (55%) развивается выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс, который после года жизни часто сопровождается постоянной рвотой [11, 21]. После двухлетнего возраста распространенной проблемой становятся запоры [7].

У 20% больных наблюдаются аномалии мочеполовой системы (почечный тубулярный ацидоз, обменная нефропатия, пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы, крипторхизм, гипоспадия) [7, 16].

ССР характеризуется рядом ортопедических нарушений, включая асимметрию конечностей или тела, сколиоз (наблюдаемый у 9–36% пациентов), дисплазию тазобедренных суставов и деформации конечностей [20, 22].

Типичными краниофациальными особенностями являются треугольная форма лица, обусловленная диспропорцией черепа, и стоматологические аномалии: позднее прорезывание зубов, микродонтия, отсутствие постоянных зубов и недоразвитие мышечков. Часто встречается микрогнатия с гипоплазией нижней челюсти, что приводит к формированию маленького заостренного подбородка и нарушению прикуса [21, 24].

У некоторых детей с ССР отмечаются гипостатура, гипотрофия, фациальная дисморфия, светло-кофейные пятна на коже, асимметрия тела.

Распространены изменения речи (особенно при материнской однополоидной дисомии хромосомы 7), включая апраксию речи, трудности обучения и признаки расстройств аутистического спектра [18, 21].

Дисфункция эндокринной системы проявляется в ускорении темпов полового созревания как у девочек, так и у мальчиков [25]. В препубертатном периоде отмечается повышенная секреция гонадотропинов и пролактина, а в редких случаях – снижение секреции соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 [26]. Рост пациентов во взрослом возрасте обычно не превышает 155–160 см у мужчин и 140–150 см у женщин [21], при этом диспропорционального физического развития не наблюдается – показатели МТ соответствуют росту.

Метаболические нарушения включают гипогликемию (наблюдаемую у 27% детей, часто протекающую бессимптомно, особенно в ночное время), а в пубертатном периоде может развиваться инсулинорезистентность с риском формирования сахарного диабета 2-го типа [27, 28].

Диагностика

ССР представляет диагностические трудности из-за его фенотипической изменчивости и совпадения с другими синдромами, такими как синдром Three M, синдром IMAGE, синдром Блума, синдром Темпла, фетальный алко-гольный синдром и синдром Беквита–Видемана, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению [13].

ССР – генетически гетерогенное заболевание, диагностика которого основывается на выполнении определенных клинических критериев, систематизированных в шкале Нетчина–Харбисона (NH–CSS). Данная оценочная система служит инструментом для отбора пациентов, нуждающихся в дополнительном молекулярно-генетическом обследовании для подтверждения диагноза [29–31].

Если человек соответствует четырем из шести критериев, появляется подозрение на клинический диагноз, что требует выполнения подтверждающего молекулярного теста; хотя в редких случаях при наличии трех критериев пациенты имели положительное молекулярное подтверждение ССР.

Основные клинические проявления включают пренатальную задержку развития (МТ и длина тела при рождении ниже 3-го перцентиля), постнатальное отставание в росте (средний рост взрослых – 140–150 см), характерные краниофациальные особенности (треугольное лицо с широким лбом и заостренным подбородком, микрогнатия, тонкие губы, опущенные уголки рта), асимметрию тела и конечностей, клинодактилию мизинцев, а также сопутствующие нарушения (неонатальную гипогликемию, трудности кормления, преждевременное закрытие родничков, аномалии зубного ряда, высокий тембр голоса, двигательную неловкость, сколиоз, кожную пигментацию) [32, 33].

Несмотря на нормальный интеллектуальный потенциал, у пациентов могут наблюдаться трудности обучения и поведенческие проблемы (гиперактивность, тревожность).

Примечательно, что примерно у 40% пациентов, соответствующих клиническим критериям, молекулярно-генетическое подтверждение отсутствует [12]. В таких случаях диагноз устанавливается при наличии выраженных диагностических признаков (лобных бугорков, макроцефалии при рождении) после исключения других генетических патологий.

Лечение

Терапевтическая стратегия носит симптоматический характер и включает:

- заместительную терапию гормоном роста при его дефиците;
- коррекцию метаболических нарушений: гипогликемии и нутритивной поддержки в неонатальном и младенческом периоде (частых кормлений, высококалорийных смесей);
- профилактику и лечение сопутствующих ортопедических, стоматологических и неврологических осложнений;
- психолого-педагогическое сопровождение.

Все лечебные мероприятия направлены на оптимизацию физического развития и социальную адаптацию пациентов [13, 34, 35].

Прогноз при ССР в целом благоприятный, если заболевание вовремя диагностировано и проводится адекватная терапия [13]. Большинство пациентов успешно адаптируются в обществе и развиваются интеллектуально в пределах нормы, несмотря на низкорослость и специфические черты внешности.

Заключение

Повышение КЖ пациентов, страдающих наследственной патологией, является основным направлением педиатрической практики. В условиях отсутствия этиотропной терапии важны своевременная диагностика и патогенетическая коррекция состояния у детей с ССР. Поддержание оптимального нутритивного статуса в течение первого года жизни, коррекция гипогликемических состояний должны

обеспечить необходимую потребность в энергетических и пластических веществах. При дефиците соматотропного гормона применяется заместительная фармакологическая терапия, что способствует нормализации состава тела, улучшению моторных функций и аппетита, снижению частоты гипогликемий и стимуляции линейного роста. Несомненно, важен мультидисциплинарный подход в тактике ведения таких пациентов, обеспечивающий участие педиатра, генетика, эндокринолога, гастроэнтеролога, диетолога, ортопеда, невролога, логопеда, психолога. Ранняя диагностика заболевания способствует своевременному началу лечения, что улучшает прогноз в отношении социальной адаптации и КЖ пациентов в долгосрочной перспективе.

Раскрытие конфликта 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. А.А. Антонова – концепция статьи; А.А. Антонова, М.Т. Юнусова, М.Р. Бекмурзаева, А.Ш. Газуева – написание текста; А.А. Антонова, Г.А. Яманова, М.Т. Юнусова, М.Р. Бекмурзаева, А.Ш. Газуева – сбор и обработка материала; М.Т. Юнусова, М.Р. Бекмурзаева, А.Ш. Газуева – перевод на английский язык; А.А. Антонова, Г.Р. Сагитова, Г.А. Яманова, В.М. Середина – редактирование; А.А. Антонова, Г.Р. Сагитова, Г.А. Яманова, В.М. Середина – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. А.А. Антонова – concept of the article; А.А. Антонова, М.Т. Yunusova, M.R. Bekmurzaeva, A.Sh. Gazueva – text development; А.А. Антонова, G.A. Yamanova, M.T. Yunusova, M.R. Bekmurzaeva, A.Sh. Gazueva – collection and processing of material; M.T. Yunusova, M.R. Bekmurzaeva, A.Sh. Gazueva – translation into English; А.А. Антонова, G.R. Sagitova, G.A. Yamanova, V.M. Sereda – editing; А.А. Антонова, G.R. Sagitova, G.A. Yamanova, V.M. Sereda – approval of the final version of the article.

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.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Хафизова Н.Р., Мерзлякова Д.Р., Сафина Ю.Ф. Синдром Сильвера–Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):103-5 [Khafizova NR, Merzlyakova DR, Safina Yu.F. Silver-Russell syndrome in a 7-month-old child: clinical observation. *RMZh. Mat' i ditiya*. 2021;4(1):103-5 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105
2. Ларева А.В., Цветкова И.Г., Спирина Е.И., Колышкин Е.В. Синдром Сильвера–Рассела в сочетании с сахарным диабетом у пациента молодого возраста. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2024;23(4):57-60 [Lareva AV, Tsvetkova IG, Spirina EI, Kolyshkin EV. Silver-Russell syndrome in combination with diabetes mellitus in a young patient. *Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal*. 2024;23(4):57-60 (in Russian)].
3. Сокольник В.П. Молекулярные основы некоторых форм низкорослости. *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности*. 2022;15:581-91 [Sokolnik VP. Molecular bases of some forms of short stature. *Sovremennye perinatalnye meditsinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti*. 2022;15:581-91 (in Russian)].
4. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):541-4. DOI:10.1097/MOP.0000000000000653
5. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(4):458-63. DOI:10.1097/MOP.0000000000001033

6. Крючкова Т.А., Мезенцева О.А. Синдром Сильвера–Рассела у ребенка двух лет: клинический случай из практики. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация»*. 2016;5(226):195-99 [Kryuchkova TA, Mezentseva OA. Silver–Russell syndrome in a two-year-old child: a clinical case from practice. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Meditsina. Farmatsiya»*. 2016;5(226):195-99 (in Russian)]. DOI:10.24022/1810-0686-2019-16-3-162-170
7. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):105-24. DOI:10.1038/nrendo.2016.138
8. Kim K, Noh K, Paek J, et al. Prosthetic management of a growing patient with Russell–Silver syndrome: a clinical report. *J Adv Prosthodont*. 2015;7(5):406-10. DOI:10.4047/jap.2015.7.5.406
9. Singh A, Pajni K, Panigrahi I, Khetarpal P. Clinical and Molecular Heterogeneity of Silver–Russell Syndrome and Therapeutic Challenges: A Systematic Review. *Curr Pediatr Rev*. 2023;19(2):157-68. DOI:10.2174/1573396318666220315142542
10. Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver–Russell Syndrome: A Review. *Neonatal Netw*. 2017;36(4):206-12. DOI:10.1891/0730-0832.36.4.206
11. Ishida M. New developments in Silver–Russell syndrome and implications for clinical practice. *Epigenomics*. 2016;8(4):563-80. DOI:10.2217/epi-2015-0010
12. Kurup U, Lim DBN, Palau H, et al. Approach to the Patient With Suspected Silver–Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):e1889-901. DOI:10.1210/clinem/dgae423
13. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, et al. Silver–Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):e258-64. DOI:10.5546/aap.2020.eng.e258
14. Luk HM, Yeung KS, Wong WL, et al. Silver–Russell syndrome in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016;22(6):526-33. DOI:10.12809/hkmj154750
15. Lin HY, Lee CL, Fran S, et al. Epigenotype, Genotype, and Phenotype Analysis of Taiwanese Patients with Silver–Russell Syndrome. *J Pers Med*. 2021;11(11):1197. DOI:10.3390/jpm11111197
16. Shpiner DS, Bardos J, Barbooth DS, Moore HP. Uniparental Disomy Causing Myoclonus Dystonia Associated with Russell–Silver Syndrome. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(5):409-10. DOI:10.1002/mdc3.12768
17. Neissner C, Schepp C, Rösch WH. Rare diseases with clinical relevance – the Silver–Russell syndrome. *Urologe A*. 2017;56(7):876-81 (in German). DOI:10.1007/s00120-017-0368-6
18. Giabicani E, Perrière A, Netchine I. Silver–Russell Syndrome in 2025: Is It Still a Distinct Diagnostic Entity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;dgae902. DOI:10.1210/clinem/dgae902
19. Marczak-Hałupka A, Kalina MA, Tańska A, Chrzanowska KH. Silver–Russell Syndrome – Part I: Clinical Characteristics and Genetic Background. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015;20(3):101-6. DOI:10.18544/PEDM-20.03.0009
20. Yamaguchi KT Jr, Salem JB, Myung KS, et al. Spinal Deformity in Russell–Silver Syndrome. *Spine Deform*. 2015;3(1):95-7. DOI:10.1016/j.jspsd.2014.06.003
21. Lahmamssi FZ, Saadaoui L, Aynaou H, et al. An Unusual Association: Silver–Russell Syndrome and Ectopic Thyroid. *Cureus*. 2022;14(5):e24837. DOI:10.7759/cureus.24837
22. Ribeiro EHP, Haduo MDH, Ribeiro CDC, Lamônica DAC. Silver–Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics: clinical case studies. *Codas*. 2021;34(1):e20200273. DOI:10.1590/2317-1782/20212020273
23. Kvernebo-Sunnergren K, Ankarberg-Lindgren C, Åkesson K, et al. Hyperestrogenism Affects Adult Height Outcome in Growth Hormone Treated Boys With Silver–Russell Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:780. DOI:10.3389/fendo.2018.00780
24. Gabor L, Canaz H, Canaz G, et al. Russell–Silver syndrome associated with low conus medullaris. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(4):361-6. DOI:10.4103/1817-1745.199482
25. Khalid Z, Iqbal K, Jan A, Khurshid A. Silver–Russell Syndrome: Orthodontic Perspective. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(12):1352-34. DOI:10.29271/jcpsp.2020.12.1352
26. Patti G, Malerba F, Calevo MG, et al. Pubertal timing in children with Silver–Russell syndrome compared to those born small for gestational age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:975511. DOI:10.3389/fendo.2022.975511
27. Hattori A, Okuyama T, So T, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver–Russell syndrome. *Hum Genome Var*. 2022;9(1):32. DOI:10.1038/s41439-022-00211-y
28. Kaur P, Chaudhry C, Kaur A, et al. Case Studies of Two Classical Imprinting Growth Disorders: Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann Syndromes. *J Pediatr Genet*. 2024;13(2):127-32. DOI:10.1055/s-0041-1739388
29. Darneau D, Giabicani E, Netchine I, Pham A. Perinatal features of children with Silver–Russell syndrome due to 11p15 loss of methylation. *Front Pediatr*. 2024;12:1367433. DOI:10.3389/fped.2024.1367433
30. Soellner L, Kraft F, Sauer S, et al. Search for cis-acting factors and maternal effect variants in Silver–Russell patients with ICR1 hypomethylation and their mothers. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(1):42-8. DOI:10.1038/s41431-018-0269-1
31. Meyer R, Soellner L, Begemann M, et al. Targeted Next Generation Sequencing Approach in Patients Referred for Silver–Russell Syndrome Testing Increases the Mutation Detection Rate and Provides Decisive Information for Clinical Management. *J Pediatr*. 2017;187:206-212.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.04.018
32. Boro H, Patra S, Pasam KK, et al. Russell–Silver Syndrome With Growth Hormone Deficiency. *Cureus*. 2024;16(5):e60018. DOI:10.7759/cureus.60018
33. Tannorella P, Minervino D, Guzzetti S, et al. Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 20 (UPD20(mat) as Differential Diagnosis of Silver Russell Syndrome: Identification of Three New Cases. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):588. DOI:10.3390/genes12040588
34. Ko SJ, Seo JY, Kwon YD, et al. Orthodontic Treatment in Conjunction with Twin-brook Treatment and Growth Hormone Therapy in Silver Russell Syndrome. *J Clin Pediatr Dent*. 2017;41(5):392-9. DOI:10.17796/1053-4628-41.5.392
35. Naem B, Nasim J, Sultan T. Silver–Russell syndrome associated with type-I Chiari malformation. A case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(4):e7203. DOI:10.1002/ccr3.7203

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Антонова Алена Анатольевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: fduecn-2010@mail.ru

Сагитова Гульнара Рафиковна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ»

Яманова Галина Александровна – ассистент каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ»

Юнусова Марха Тимуровна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ»

Бекмурзаева Малика Рамзановна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ»

Газуева Аминат Шамильевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ»

Серета Василий Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. социальной педиатрии и организации здравоохранения ФГБОУ ВО СПбГПМУ

✉ **Alyona A. Antonova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: fduecn-2010@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2581-0408

Gulnara R. Sagitova – D. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. ORCID: 0000-0002-8377-6212

Galina A. Yamanova – Assistant, Astrakhan State Medical University. ORCID: 0000-0003-2362-8979

Markha T. Yunusova – Student, Astrakhan State Medical University. ORCID: 0009-0002-3496-9680

Malika R. Bekmurzaeva – Student, Astrakhan State Medical University. ORCID: 0009-0007-5319-1882

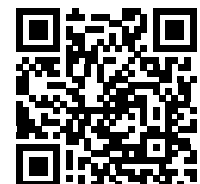
Aminat Sh. Gazueva – Student, Astrakhan State Medical University. ORCID: 0009-0003-8763-366X

Vasily M. Sereda – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0001-8593-8601

Статья поступила в редакцию / Submitted: 29.04.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 01.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: патофизиологические и клинические взаимосвязи, особенности терапии

Т.Б. Топчий[✉], М.Д. Ардатская, Л.В. Масловский, О.Н. Минушкин

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) являются широко распространенными заболеваниями во всем мире. Сочетание НАЖБП и ЖКБ – частая клиническая ситуация. ЖКБ и НАЖБП имеют общие факторы риска и тесно ассоциированы с такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена. Многочисленные исследования в разных популяциях показали, что НАЖБП является независимым фактором риска ЖКБ, а ЖКБ представляет собой независимый фактор риска НАЖБП. В настоящее время в качестве ключевого фактора, обеспечивающего связь между НАЖБП и развитием холестеринового холелитиаза, рассматривается инсулинорезистентность. Кроме этого, большую роль играет изменение экспрессии транскрипционных факторов: печеночного X-рецептора, фарнезоидного X-рецептора и мембранных рецепторов желчных кислот. В итоге это приводит к повышенному липогенезу в печени, перенасыщению желчи холестерином, способствуя образованию как желчных камней, так и жировой дистрофии печени. Не менее важную роль в патогенезе обоих заболеваний играет нарушение функции желчного пузыря, являющейся важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси и поддерживающей метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот. Это подтверждается данными, согласно которым холецистэктомия увеличивает риск НАЖБП, способствует усилению инсулинорезистентности и накопления жира в печени. Выбор лекарственной терапии у пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ основывается на знаниях общих патофизиологических процессов, характерных для обоих заболеваний. Лекарственные препараты должны соответствовать принципам многоцелевой монотерапии, воздействуя на максимальное число терапевтических мишеней, а сочетание их фармакологических эффектов – потенцировать действие друг друга. Лечение пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ основывается в первую очередь на снижении массы тела с помощью физических нагрузок и средиземноморского типа питания, усиленного лекарственными препаратами псиллиума и масляной кислотой, являющейся ключевым медиатором позитивных эффектов средиземноморской диеты. Препаратом выбора у пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ является урсодезоксихолевая кислота, позволяющая патогенетически воздействовать на оба заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, псиллиум, масляная кислота
Для цитирования: Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: патофизиологические и клинические взаимосвязи, особенности терапии. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):754–761.
 DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203514

REVIEW

Combination of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: Pathophysiological and clinical relationships and specific features of therapy. A review

Tatiana B. Topchii[✉], Maria D. Ardatskaya, Leonid V. Maslovskii, Oleg N. Minushkin

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cholelithiasis (CL) are widespread diseases worldwide. The combination of NAFLD and CL is a common clinical situation. CL and NAFLD have common risk factors and are closely associated with such concomitant diseases as obesity, dyslipidemia, and carbohydrate metabolism disorders. Numerous studies in different populations have shown that NAFLD is an independent risk factor for CL, and CL is an independent risk factor for NAFLD. Insulin resistance is now being considered as a key link between NAFLD and the development of cholesterol cholelithiasis. In addition, changes in the expression of transcription factors, including hepatic X-receptor, farnesoid X-receptor, and membrane bile acid receptors, play an important role. It leads to increased lipogenesis in the liver and to bile cholesterol supersaturation, contributing to the development of gallstones and fatty liver. An equally important role in the pathogenesis of both diseases is played by gallbladder dysfunction, which serves as an important link between the liver and the intestine within the hepatic-gallbladder-intestinal axis and supports the metabolic homeostasis of cholesterol, triglycerides, and bile acids. It is supported by evidence that cholecystectomy increases the risk of NAFLD, contributes to insulin resistance, and promotes fat accumulation in the liver. The choice of drug therapy in patients with a combination of NAFLD and CL is based on knowledge of the general pathophysiological processes typical of both diseases. Drugs should comply with the principles of multipurpose monotherapy, targeting as many therapeutic targets as possible, and their combination should potentiate each other's pharmacological effects. The treatment of patients with a combination of NAFLD and CL is primarily based on weight loss through exercise and a Mediterranean diet, enhanced by psyllium-containing agents and butyric acid, a key mediator of the Mediterranean diet's positive effects. The drug of choice in patients with a combination of NAFLD and CL is ursodeoxycholic acid, exerting a pathogenetic effect on both diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, psyllium, butyric acid

For citation: Topchii TB, Ardatskaya MD, Maslovskii LV, Minushkin ON. Combination of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: Pathophysiological and clinical relationships and specific features of therapy. A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):754–761.
 DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203514

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – широко распространенные заболевания во всем мире. НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% ге-

патоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1]. НАЖБП охватывает патологический спектр от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита, может потенциально привести к циррозу печени, и она тесно связана с избыточным весом, ожирением и наличием метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность (ИР),

сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и дислипидемия [2]. В настоящее время НАЖБП достигает масштабов эпидемии, являясь наиболее частой причиной хронических заболеваний печени во всем мире с распространенностью 25–30% населения в целом [3]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022 г.), распространенность НАЖБП в России составила 38,5% для мужчин и 26,6% – для женщин [4]. Пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск смерти по сравнению с общей популяцией [5]. ЖКБ также признана серьезной проблемой общественного здравоохранения. В странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка, Россия) ЖКБ регистрируется с частотой ~10–15%, среди лиц с признаками метаболического синдрома – с частотой ~20–30%, а самые высокие показатели распространенности наблюдаются среди латиноамериканского населения Центральной и Южной Америки [6]. Подобно НАЖБП, ЖКБ связана с ИР и метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с такими заболеваниями, как ожирение, СД 2 и атеросклероз [7, 8]. С учетом общих факторов риска наличие обоих заболеваний у 1 пациента – частое клиническое проявление. Более того, частота обоих заболеваний увеличивается с возрастом. Данные исследований свидетельствуют о том, что оба заболевания взаимосвязаны и имеют общие патогенетические механизмы. Поэтому понимание взаимосвязи НАЖБП и ЖКБ и общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе обоих заболеваний, позволит выбрать оптимальную патогенетическую терапию у коморбидных пациентов.

Ассоциация НАЖБП и ЖКБ

НАЖБП и ЖКБ имеют несколько общих факторов риска, такие как возраст, этническая принадлежность и метаболические нарушения, и связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [2, 6]. Известно, что ЖКБ и НАЖБП тесно ассоциированы с такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена. Так, ожирение диагностируется у 51% больных, СД 2 – у 22,5%, гиперлипидемия – у 70%, артериальная гипертензия – у 40%, а МС – у 42,5% пациентов с НАЖБП [9].

Связь ЖКБ и НАЖБП изучали в наблюдательных исследованиях, результаты обобщены в метаанализах. В некоторых из этих исследований оценивалась распространенность ЖКБ у пациентов с НАЖБП, а в других – наоборот (т.е. частота НАЖБП у пациентов с ЖКБ). Так, T. Koller и соавт. [10] обнаружили более высокую распространенность ЖКБ среди пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (47% против 26% соответственно; $p < 0,0001$), при этом НАЖБП являлась независимым фактором риска ЖКБ наряду с другими метаболическими факторами риска. В исследовании показана высокая распространенность бессимптомной ЖКБ в китайской популяции пациентов с НАЖБП младше 50 лет (отношение шансов – ОШ 1,74, 95% доверительный интервал – ДИ 1,44–2,12; $p < 0,0001$) [11]. Стоит отметить, что распространенность ЖКБ при НАЖБП зависит от стадии заболевания и степени фиброза печени. Так, A. Fracanzani и соавт. [12] в исследовании, включившем 524 пациента с НАЖБП, подтвержденной биопсией, обнаружили распространенность ЖКБ на уровне 20%, при этом распространенность неалкогольного стеатогепатита была значительно выше у пациентов с ЖКБ по сравнению с пациентами без таковой (77% против 56%; $p < 0,01$). Более того, распространенность ЖКБ увеличивалась с прогрессированием фиброза (F0-1 = 14%, F2-3 = 23% и F4 = 56%; $p < 0,01$) и выраженностью некровоспалительной активности, с одной стороны. С другой стороны, систематический обзор и метаанализ 8 опубликованных исследований с участием 43 749 участников из разных этнических групп

и регионов продемонстрировал, что НАЖБП – независимый предиктор ЖКБ с объединенным ОШ 1,75 [13].

Основываясь на имеющихся на данный момент данных, можно констатировать, что НАЖБП и ЖКБ имеют достоверную двунаправленную положительную связь. НАЖБП, по-видимому, является независимым фактором риска ЖКБ, в то время как ЖКБ, со своей стороны, представляет собой независимый фактор риска НАЖБП и в дополнение к метаболическим нарушениям, обычно присутствующим у этих пациентов, может рассматриваться как фактор риска повреждения печени у пациентов с НАЖБП [14].

Ассоциация НАЖБП с заболеваниями билиарной патологии не исчерпывается только холелитиазом. Стеатоз печени является независимым фактором риска формирования холестериновых полипов желчного пузыря (отношение рисков – ОР 1,4, 95% ДИ 1,23–1,64; $p < 0,001$), причем умеренный и выраженный стеатоз ассоциировался с наличием крупных полипов желчного пузыря (≥ 5 мм) [15]. Кроме того, обнаружена связь НАЖБП с развитием рака билиарного тракта (ОР 1,28, 95% ДИ 1,20–1,37), риск которого достоверно повышался с увеличением тяжести печеночного стеатоза [16].

Общие патофизиологические механизмы развития НАЖБП и ЖКБ

В настоящее время ИР рассматривается в качестве ключевого фактора, обеспечивающего связь между НАЖБП и развитием холестеринового холелитиаза. Несколько исследований показали связь между системной и печеночной ИР и ЖКБ как в общей популяции, так и в группах высокого риска, таких как пациенты с СД 2, латиноамериканцы, коренные индейцы Северной Америки и беременные. Однако связь между ИР и развитием ЖКБ не может быть однонаправленной, поскольку некоторые данные свидетельствуют о том, что дисфункция желчного пузыря может также инициировать или усугублять ИР у предрасположенных к этому лиц [14]. Влияние ИР на образование желчных камней – важный патофизиологический фактор при анализе связи НАЖБП и ЖКБ. Образование холестериновых желчных камней связано как с аномальным составом желчи с перенасыщением холестерином, так и с аномальным функционированием желчного пузыря со сниженной сократимостью и нарушением секреции эпителием растворимых белков, способствующих зарождению кристаллов холестерина [6, 14]. Печеночная ИР непосредственно увеличивает секрецию холестерина желчью, одновременно снижая синтез желчных кислот, что приводит к литогенному составу желчи [17]. Помимо печеночной ИР системная или периферическая ИР также может влиять на образование желчных камней. Следует отметить, что системная ИР связана со снижением сократимости желчного пузыря у пациентов с худым телосложением без диабета [18], что может независимо способствовать развитию ЖКБ у пациентов с НАЖБП, поскольку они почти всегда имеют системную ИР [19].

Повышенный липогенез de novo – основной фактор развития стеатоза печени при состояниях ИР из-за чрезмерной активации липогенной ветви сигнального пути инсулина в гепатоцитах [19, 20]. Печеночный липогенез строго регулируется несколькими транскрипционными факторами, включая рецептор X печени (LXR), член суперсемейства гетеродимерных ядерных рецепторов, который активируется оксистеролами и играет решающую роль в секреции холестерина в желчь, поскольку он регулирует экспрессию ABC(АТР binding cassette)-транспортеров ABCG5/ABCG8, которые отвечают за канальцевую экскрецию холестерина и критически связаны с образованием желчных камней. Доступный свободный холестерин способен напрямую и мощно увеличивать синтез жирных кислот и скорость этерификации холестерина,

способствуя образованию как желчных камней, так и жировой дистрофии печени.

Еще одним ключевым фактором транскрипции, связывающим патофизиологические пути НАЖБП и ЖКБ, является FXR – фарнезоидный x-рецептор. Он представляет собой ядерный рецептор желчных кислот, высоко экспрессируемый как в печени, так и в кишечнике [21], и служит ключевым метаболическим интегратором, регулирующим множественные пути, участвующие в гомеостазе холестерина, триглицеридов и глюкозы.

Общие патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и ЖКБ, представлены на рис. 1.

НАЖБП и холецистэктомия

Последние десятилетия стали накапливаться данные, указывающие на усиление ИР и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после холецистэктомии. Так, показано, что холецистэктомия увеличивает риск НАЖБП в 2,4 раза [22], а МС – в 2 раза [23]. По данным 2-летнего наблюдения за пациентами после холецистэктомии отмечается усиление ИР (увеличение индекса НОМА – homeostasis model assessment) и накопления жира в печени (по данным магнитно-резонансной томографии) в сравнении с группой контроля [24].

Это еще раз заставляет задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регуляции метаболизма. В настоящее время желчный пузырь уже не рассматривается как только резервуар для накопления желчи. Желчный пузырь является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот. Слизистый слой желчного пузыря способен к абсорбции холестерина и осуществляет функцию холецистогепатического шунта для холестерина желчных кислот. Слизистая желчного пузыря секретирует ряд сигнальных молекул, модулирующих важные метаболические процессы. Кроме того, пузырный эпителий синтезирует фактор роста фибробластов (FGF15/19) – интестинальный гормон, который наряду с холецистокинином (ХЦК) инициирует соответственно опорожнение и наполнение желчного пузыря. Цикл наполнения – опорожнения желчного пузыря контролирует поступление желчных кислот в тонкую кишку и их энтерогепатическую циркуляцию. Показано, что фактор роста фибробластов обеспечивает гипогликемический, гиполлипидемический эффекты, купирование ИР, а также регулирует расход энергии [25]. С одной стороны, холецистэктомия приводит к снижению активности фактора роста фибробластов, нарушая контролируемые им метаболические процессы и синтез желчных кислот, приводя к усугублению ИР и прогрессированию НАЖБП. С другой стороны, холецистэктомия приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, увеличивая скорость циркуляции пула желчных кислот и снижая активацию ядерных рецепторов FXR и TGR5, тем самым увеличивая доступность липидов для накопления в гепатоцитах [14].

Лечение пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ

Лечение коморбидных пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ представляет непростую задачу для клинициста. Подбор терапии у таких пациентов требует взвешенного подхода, чтобы избежать полипрагмазии и, как следствие, низкой приверженности лечению, характерной для коморбидных пациентов. Выбор лекарственной терапии основывается на знаниях общих патофизиологических процессов, характерных для обоих заболеваний. Лекарственные препараты должны соответствовать принципам многоцелевой монотерапии, воздействуя на максимальное число терапевтических мишеней, а сочетание их фармакологических эффектов – потенцировать действие друг друга.

Рис. 1. Общие патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и ЖКБ.

Fig. 1. Common pathophysiological mechanisms linking NAFLD and CL.



Рис. 2. Клинические эффекты УДХК при НАЖБП и ЖКБ.

Fig. 2. Clinical effects of UDCA on NAFLD and CL.



Урсодезоксихолевая кислота

Препаратом выбора у пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), позволяющая патогенетически воздействовать на оба заболевания. УДХК, обладая литолитическим и холеретическим действиями, улучшает все этапы энтерогепатической циркуляции желчных кислот (синтез желчных кислот, холерез, выведение токсичных желчных кислот), оказывает противовоспалительный эффект и позитивно влияет на состояние гепатоцитов, оказывая множественные клинические эффекты (рис. 2). УДХК позволяет достичь всех целей терапии при НАЖБП: уменьшает стеатоз и воспаление (снижение уровня печеночных трансаминаз), предотвращает прогрессирование фиброза печени, а также обладает метаболическими эффектами, эффективно воздействуя на липидный и углеводный обмен, что особенно важно у пациентов с сопутствующими СД 2 и дислипидемией. При ЖКБ УДХК, обладая доказанным литолитическим эффектом, оказывает противовоспалительное действие на слизистую оболочку и мышечный слой желчного пузыря и желчных путей, восстанавливает чувствительность к ХЦК, что по-

зитивно отражается на метаболической функции желчного пузыря, о которой говорилось выше.

Лечение ЖКБ у пациентов с НАЖБП необходимо начинать уже на ранних стадиях (билиарный сладж, дискинезия желчного пузыря). Прием УДХК также предотвращает камнеобразование у пациентов в группах риска. Так, рекомендуется назначение УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с НАЖБП в период снижения массы тела на фоне диетотерапии или бариатрических операций для профилактики образования конкрементов в желчном пузыре до достижения стабилизации массы тела [1]. В недавнем исследовании продемонстрировано, что профилактический прием УДХК у пациентов на фоне бариатрических операций снижал частоту холецистэктомии с 72 до 10% [26].

Прием УДХК у пациента с НАЖБП в сочетании с ЖКБ рекомендуется в дозе 13–15 мг/кг не менее 6 мес. При этом следует помнить, что при НАЖБП УДХК применяется в 2–3 приема, а при ЖКБ рекомендуется принимать всю дозу перед сном, поскольку УДХК поддерживает скорость секреции желчных кислот печенью в течение ночи, тем самым снижая секрецию перенасыщенной желчи и увеличивая скорость растворения желчных камней. По данным А. Lanzini (1991 г.), прием УДХК на ночь при литолитическом эффекте при меньшей частоте побочных эффектов [27].

Исходя из этих данных, пациенту с сочетанием НАЖБП и ЖКБ целесообразно большую часть дозы УДХК (2/3 суточной дозы) принимать на ночь.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк® (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение препарата Урсофальк обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии [28]. По нашим данным, у пациентов с билиарным сладжем Урсофальк показал большую клиническую эффективность в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении динамики литолитического восстановления сократительной функции желчного пузыря и купирования симптомов заболевания [29]. Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк по сравнению с препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа [30], показавшего, что Урсофальк был значительно эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 мес терапии (ОШ 3,183, 95% ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614, 95% ДИ 2,881–7,388).

Лечение ассоциированных с НАЖБП и ЖКБ состояний

При наличии СД 2 к базовой терапии УДХК рекомендуется подключать антидиабетические препараты, воздействующие на ИР и показавшие активность в отношении НАЖБП.

Метформин у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 рекомендуется в дозе из расчета 20 мг/кг массы тела пациента в сутки. В исследованиях прием метформина снижал резистентности к инсулину, активность трансаминаз, а также массу тела у пациентов с НАЖБП, но не оказывал существенного влияния на выраженность стеатоза печени [31].

Пиоглитазон понижает ИР периферических тканей и печени, в дозе 30–45 мг/сут уменьшает выраженность стеатоза у пациентов с НАЖБП и СД 2. Негативными сторонами лечения пиоглитазоном служат увеличение массы

тела, повышение риска развития рака мочевого пузыря в долгосрочный период и остеопороза. Не рекомендуется пациентам с хронической сердечной недостаточностью, противопоказан при уровне аланинаминотрансферазы, превышающем верхнюю границу нормы в 2,5 раза [1].

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) рекомендованы пациентам с НАЖБП и СД 2 с целью снижения массы тела, уменьшения ИР, снижения лабораторных показателей воспаления [1]. Показано, что семаглутид обеспечивал статистически значимую регрессию стеатогепатита, но не влиял на фиброз печени [32]. При этом стоит учитывать, что агонисты ГПП-1 являются самостоятельным фактором риска ЖКБ. Известно, что препараты данной группы замедляют моторику ЖКТ и желчного пузыря. Это приводит к уменьшению вызванного ХЦК сокращения желчного пузыря до 30%, что способствует росту литогенности желчи. Кроме того, замедление опорожнения желчного пузыря приводит к нарушению переваривания жиров, что клинически проявляется появлением тошноты, диареи [33]. Именно поэтому у пациентов с сочетанием НАЖБ и ЖКБ назначение агонистов ГПП-1 требует взвешенного решения с учетом рисков, у пациентов с НАЖБП без ЖКБ – профилактического приема УДХК.

Применение статинов в качестве терапии 1-й линии при НАЖБП не рекомендовано, так как препараты этой группы не оказывают влияния на процессы воспаления и фиброза в печени [34]. При этом назначение статинов показано при наличии дислипидемии у пациентов с НАЖБП, и оно безопасно даже на стадии цирроза печени [1]. Интересно, что лечение статинами, вероятно, является причиной снижения риска развития ЖКБ и холецистэктомии. Показано, что прием статинов (снижение уровня ЛПНП на 1 стандартное отклонение) снижал риск холецистэктомии на 12% в общей популяции [35].

Физическая активность

Более высокий уровень физической активности при 5-летнем наблюдении ассоциирован со снижением риска образования желчных камней с клиническими проявлениями ЖКБ. Физическая активность позитивно сказывается и на течении НАЖБП. Так, примерно 10% пациентов достигают снижения массы тела в течение года при структурированном подходе к физической активности, из них менее 1/2 удерживают достигнутый результат в течение 5 лет [1]. Увеличение физической активности с учетом подготовленности пациента, как правило, до 150–200 мин аэробных физических нагрузок средней интенсивности в неделю оказывает положительное влияние на снижение массы тела, степень воспаления и стеатоза в печени, а также на объем мышечной массы, предотвращая развитие саркопении [34].

Диетотерапия

Диетические изменения остаются наиболее эффективным немедикаментозным средством как для лечения НАЖБП и ЖКБ, так и для снижения массы тела. Диета с низким содержанием насыщенных жиров, легкоусвояемых углеводов (глюкозы, сахара, добавленной фруктозы) и высоким содержанием зерновых продуктов, овощей и фруктов способствует снижению массы тела и, как следствие, снижает темпы прогрессирования заболевания печени при НАЖБП, а также снижает риски образования холестериновых желчных конкрементов [34]. Наиболее оптимальной диетой у пациентов с ожирением и НАЖБП является средиземноморский тип питания, который содержит большое количество природных антиоксидантов, биологических компонентов с противовоспалительной активностью и имеет низкий гликемический индекс. Приверженность средиземноморской диете обратно коррелирует с риском развития НАЖБП [1]. Исследования последних лет показали,

Таблица 1. Доказанные эффекты псиллиума [44]

Table 1. Proven effects of psyllium [44]

Эффект	Показания	Метаанализ
Снижение массы тела	Избыточный вес/ ожирение	R. Gibb и соавт. (2023) [45]
Улучшение гликемического контроля	Метаболический синдром, СД 2, предиабет	R. Gibb и соавт. (2015) [46]
Снижение уровня холестерина	Гиперхолестеринемия	E. Jovanovski и соавт. (2018) [47]
Снижение артериального давления	Артериальная гипертензия	K. Khan и соавт. (2018) [48]
Увеличение объема и размягчение стула	Хронический идиопатический запор	J. McRorie и соавт. (2020) [49]
Нормализация формы стула и уменьшение выраженности симптомов	Синдром раздраженного кишечника	A. Ford и соавт. (2008) [50], P. Moayyedi и соавт. (2014) [51]

что ключевой медиатор позитивных эффектов средиземноморской диеты – короткоцепочечные жирные кислоты, и главным образом масляная кислота (бутират), которые образуются в результате ферментации полифенолов и пищевых волокон (ПВ) толстокишечной бутиратпродуцирующей микробиотой [36]. Масляная кислота – основной источник энергии для колоноцитов, обладает противовоспалительной активностью, восстанавливает нарушенную кишечную проницаемость, снижая системное воспаление и ИР [37]. У пациентов, в течение 3 мес соблюдавших средиземноморскую диету, более высокие концентрации масляной кислоты достоверно коррелировали с низким уровнем липополисахаридов бактерий в плазме крови и фекального зонулина (показателя повышенной эпителиальной проницаемости), в сравнении с группой контроля [38]. Масляная кислота также участвует в регуляции метаболических процессов, влияет на расход энергии, восстанавливая функции митохондрий при ожирении, снижает аппетит [36]. Прием масляной кислоты у пациентов с ожирением на фоне средиземноморской диеты через 6 мес приводил к более высокой скорости снижения индекса массы тела >0,25 SDS (96% против 56% плацебо), а также достоверному в сравнении с плацебо уменьшению окружности талии, снижению уровня инсулина и НОМА-индекса [39].

В недавнем экспериментальном исследовании прием масляной кислоты (бутирата) 12 мг в день в течение 8 нед снижал частоту образования желчных камней, вызванных литогенной диетой, со 100 до 25% [40]. Механизм действия масляной кислоты связан с активацией PPAR-γ (ядерный рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ) в толстой кишке, который влияет на изменение состава желчных кислот в слепой кишке, усиление экскреции желчных кислот, снижение абсорбции холестерина в кишечнике и угнетение его экскреции в печени, в результате чего происходит снижение концентрации холестерина в плазме крови и в желчи. В 2025 г. опубликован метаанализ доклинических исследований на животных моделях НАЖБП, убедительно показавший эффекты масляной кислоты в улучшении функции печени, снижении триглицеридов и холестерина, противовоспалительное и гепатопротекторное действие, восстановлении нарушенной кишечной проницаемости [41]. В исследовании F. Fogacci и соавт. (2024 г.) [42] 50 пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в течение 28 дней соблюдали средиземноморскую диету, после чего были рандомизированы на 2 группы: средиземноморская диета + масляная кислота (бутират кальция) 500 мг 1 раз в сутки и средиземноморская диета + плацебо. Курс лечения составил 3 мес. В результате

Таблица 2. Принципы терапии пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ

Table 2. General principles of therapy for patients with a combination of NAFLD and CL

Вид лечения	Комментарий
Физическая активность	150–200 мин аэробных физических нагрузок средней интенсивности в неделю
Диетотерапия	Средиземноморский тип питания
Псиллиум (Мукофальк)	Пищевой модификатор в программах снижения веса + нормализация липидного и углеводного профилей: 1 саше перед каждым приемом пищи минимум 3 раза в день 1 мес и более
Масляная кислота (Закофальк)	В составе гипокалорийной (например, средиземноморской) диеты и комплексной терапии ожирения: 1 таблетка 2–4 раза в день не менее 6 мес
УДХК (Урсофальк)	13–15 мг/кг в 2–3 приема в сутки не менее 6 мес
Коррекция сопутствующих ИР, СД 2	Индивидуальный подбор сахароснижающей терапии с учетом побочных эффектов (метформин, пиоглитазон, агонисты ГПП-1)
Дислипидемия	Статины – при наличии показаний

в группе пациентов, получавших масляную кислоту, достоверно чаще отмечалось снижение индекса стеатоза, а также общего холестерина и триглицеридов. Важно также отметить, что добавление масляной кислоты существенно уменьшило стеатоз печени, чем только лишь соблюдение средиземноморской диеты.

Соблюдение средиземноморской диеты далеко не всегда возможно вследствие географических, климатических и экономических условий, а также выработанных традиций и привычек питания. В этих случаях возможен дополнительный прием добавок, содержащих ключевые компоненты средиземноморской диеты, например масляную кислоту [36]. В России зарегистрирована разработанная в Италии биологически активная добавка Закофальк, содержащая комбинацию масляной кислоты (кальция бутирата 307 мг, что соответствует 250 мг масляной кислоты) и инулина 250 мг. Для повышения биодоступности активных веществ в «зоне потребления», а именно в толстой кишке, в препарате Закофальк используется инновационная лекарственная форма – таблетка с полимерной мультиматриксной системой (NMX). Таблетку Закофальк® NMX следует принимать не разжевывая, возможен однократный прием всей суточной дозы для повышения приверженности лечению. Закофальк® NMX не содержит лактозы, казеина и глютена, поэтому может быть рекомендован больным с непереносимостью этих пищевых компонентов.

Практически все современные диеты включают употребление большого количества ПВ – 20–30 г/сут. Европейское общество кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний рекомендует потреблять не менее 30 г/сут, что соответствует 400 г овощей и фруктов [43]. При этом большинство людей получает ежедневно всего приблизительно 15 г ПВ. Из медикаментозных средств на основе ПВ обращает на себя внимание лекарственный препарат, содержащий стандартизованную дозу высококачественных ПВ сбалансированного состава (3 фракции в оптимальной пропорции) – псиллиум (Мукофальк), который является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочек семян *Plantago ovata* (подорожника овального, или подорожника индийского). Псиллиум более чем на 50% состоит из мягких ПВ на основе разветвленного арабиноксилана, образующего гельформирующую фракцию препарата. Преимущества мягких ПВ (псиллиума) состоят в том, что они сильно набухают в воде и превращаются в слизистую студнеобразную массу, а грубые ПВ проходят через кишечный тракт почти в неизменном

виде, впитывают воду, но при этом сохраняют свою форму. Псиллиум связывает до 150 мл воды с каждым приемом пищи и закрывает 1/3 суточной потребности в ПВ, выступая в качестве натурального пищевого модификатора, что повышает переносимость диеты. В отличие от овощей и фруктов, содержащих ПВ, псиллиум имеет калорийность, практически равную 0. При приеме внутрь Мукофальк разбухает и увеличивает время пребывания пищи в желудке, уменьшает объем потребляемой пищи и, следовательно, ее калорийность, с одной стороны. С другой стороны, псиллиум адсорбирует часть жиров и холестерина, что вносит существенный вклад при ожирении и ассоциированных с ним заболеваниях [44]. Мукофальк – лекарственный препарат нерастворимых ПВ с доказанными плеiotропными эффектами (табл. 1), при этом он выгодно отличается от пищевых добавок из-за отсутствия у них доказательной базы эффективности и безопасности длительного применения [44]. В составе лекарственного препарата Мукофальк используется только фармацевтический псиллиум, в частности качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля. Обязательно проводится контроль растительного сырья псиллиума в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Таким образом, лечение пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ основывается в первую очередь на снижении массы тела с помощью физических нагрузок и средиземноморского типа питания, усиленного лекарственными препаратами ПВ (Мукофальк) и масляной кислотой (Закофальк), обладающими плеiotропными метаболическими эффектами. Базовым препаратом патогенетической терапии, позволяющим эффективно воздействовать на НАЖБП и ЖКБ, является УДХК (Урсофальк).

Принципы терапии пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ суммированы в табл. 2.

Заключение

Сочетание НАЖБП и ЖКБ представляет собой частую коморбидную патологию у пациентов с ожирением и МС, что обусловлено общими патофизиологическими механизмами развития этих заболеваний. По данным многочисленных исследований, НАЖБП – это независимый фактор риска ЖКБ, а ЖКБ, в свою очередь, представляет собой независимый фактор риска НАЖБП. Холецистэктомия приводит к прогрессированию НАЖБП. Пациенты с ожирением требуют обязательного обследования печени и желчного пузыря с учетом высоких рисков поражения этих органов и назначения ранней терапии. Лечение коморбидных пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ требует индивидуального подхода и должно соответствовать принципам многоцелевой монотерапии. Базисным препаратом, патогенетически направленным и на НАЖБП, и на ЖКБ, является УДХК (Урсофальк). В основе диетотерапии таких пациентов лежит средиземноморский тип питания, дополненный лекарственным препаратом псиллиума (Мукофальк) и масляной кислотой (Закофальк).

Раскрытие конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ».

Disclosure of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript

writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Falk Foundation e.V.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Б. Топчий – написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование, концептуализация, визуализация, курация данных; М.Д. Ардатская – концептуализация, методология, ресурсы, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование, управление проектом; Л.В. Масловский – концептуализация, методология, ресурсы, управление проектом, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; О.Н. Минушкин – концептуализация, методология, управление проектом, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. T.B. Topchii – writing – original draft, review, editing, conceptualization, visualization, data curation; M.D. Ardatskaya – conceptualization, methodology, resources, writing – original draft, review, editing, project administration; L.V. Maslovskii – conceptualization, methodology, resources, project administration, writing – original draft, review, editing; O.N. Minushkin – conceptualization, methodology, project administration, writing – original draft, review, editing.

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

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

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Неалкогольная жировая болезнь печени. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2?ysclid=mivlu4njx0668138881. Ссылка активна на 05.08.2025 [Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2?ysclid=mivlu4njx0668138881. Accessed: 05.08.2025 (in Russian)].
- Brunt EM, Wong VW, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15080. DOI:10.1038/nrdp.2015.80
- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205-14. DOI:10.1016/j.cld.2015.10.001
- Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356 [Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3356
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21. DOI:10.1053/j.gastro.2005.04.014
- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024. DOI:10.1038/nrdp.2016.24
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006;368(9531):230-9. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69044-2
- Méndez-Sánchez N, Bahena-Aponte J, Chávez-Tapia NC, et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):827-30. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41214.x
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431
- Koller T, Kollerova J, Hlavaty T, et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):197-203. DOI:10.3109/00365521.2011.643481
- Qiao QH, Zhu WH, Yu YX, et al. Nonalcoholic fatty liver was associated with asymptomatic gallstones in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38):e7853. DOI:10.1097/MD.00000000000007853
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS one*. 2012;7(7):e41183. DOI:10.1371/journal.pone.0041183
- Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653-7. DOI:10.3748/wjg.v11.i11.1653
- Arrese M, Cortés V, Barrera F, Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):90-6. DOI:10.1097/MOG.0000000000000416
- Ahn DW, Jeong JB, Kang J, et al. Fatty liver is an independent risk factor for gallbladder polyps. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):6979-92. DOI:10.3748/wjg.v26.i44.6979
- Park JH, Hong JY, Kwon M, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: A South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;150:73-82. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.024
- Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14(7):778-82. DOI:10.1038/nm1785
- Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;63(1):107-16. DOI:10.1002/hep.28287
- Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H, et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:940-8; discussion 8-9. DOI:10.1016/j.gassur.2006.04.005
- Li S, Brown MS, Goldstein JL. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:3441-6. DOI:10.1073/pnas.0914798107
- Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, Gonzalez FJ. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther*. 2017;179:142-57. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.05.011
- Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology*. 2000;31:299-303.
- Shen C, Wu X, Xu C, et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(2):e88189. DOI:10.1371/journal.pone.0088189
- Cortés V, Quezada N, Uribe S, et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in non-obese Hispanic patients: A pilot study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):129. DOI:10.1186/s12944-017-0525-3
- Housset C, Chretien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol*. 2016;6(3):1549-77. DOI:10.1002/cphy.c150050
- Chen S, Zheng Y, Cai J, et al. Gallstones after bariatric surgery: Mechanisms and prophylaxis. *Front Surg*. 2025;12:1506780. DOI:10.3389/fsurg.2025.1506780
- Lanzini A, Facchinetti D, Pigozzi MG, et al. Best-buy regimen of ursodeoxycholic acid for patients with gallstones. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26(5):551-6. DOI:10.3109/00365529108998579
- Setchell KD, Galzigna L, O'Connell N, et al. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(6):709-21. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02385.x
- Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
- Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворе билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 [Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: A meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.12.201429
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):23-8. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02025.x
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al; NN9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
- Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, et al. Physiology and pharmacology of effects of GLP-1-based therapies on gastric, biliary and intestinal motility. *Endocrinology*. 2024;166(1):bqae155. DOI:10.1210/endo/bqae155

34. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996 [Drapkina OM, Kontsevaeva AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996
35. Ойноткинова О.Ш., Ройтберг Г.Е., Кухарчук В.В., и др. Оправдано ли применение статинов для профилактики желчнокаменной болезни. Экспертное консенсусное мнение липидологов, гепатологов, гастроэнтерологов. *Профессорский журнал. Серия: медицинские науки*. 2025;1-2:35-48 [Oynotkinova OSh, Roitberg GE, Kukharchuk VV, et al. Current issues of clinical lipidology Is the use of statins for the prevention of cholelithiasis justified? Expert consensus opinion of lipidologists, hepatologists, gastroenterologists. *Professors' Journal. Series: Medical Sciences*. 2025;1-2:35-48 (in Russian)]. DOI:10.18572/2658-7130-2025-1-2-35-48
36. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules*. 2021;26(3):682. DOI:10.3390/molecules26030682
37. Gonzalez A, Krieg R, Massey HD, et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):783-94. DOI:10.1093/ndt/gfy238
38. Seethaler B, Nguyen NK, Basrai M, et al. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: Data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(4):928-42. DOI:10.1093/ajcn/nqac175
39. Coppola S, Nocerino R, Paparo L, et al. Therapeutic effects of butyrate on pediatric obesity: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2244912. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.44912
40. Sun Y, Fan Z, Zhu X, et al. Sodium butyrate activates peroxisome proliferator-activated receptor γ to suppress lithogenic diet-induced cholesterol gallstones in mice. *Food Sci Biotechnol*. 2024;34(4):1015-26. DOI:10.1007/s10068-024-01721-x
41. Xu H, Wang X, Song S, Zhang L. Efficacy of sodium butyrate in improving nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of preclinical studies. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(15):e42101. DOI:10.1097/MD.00000000000042101
42. Fogacci F, Giovannini M, Di Micoli V, et al. Effect of supplementation of a butyrate-based formula in individuals with liver steatosis and metabolic syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2024;16(15):2454. DOI:10.3390/nu16152454
43. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал*. 2012;4(96):4-84 [Evropeiskie rekomendatsii po profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevaniy v klinicheskoy praktike (peresmotr 2012 g.). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4(96):4-84 (in Russian)].
44. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Использование плейотропных эффектов некоторых гастроэнтерологических препаратов при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):868-74 [Komissarenko IA, Levchenko SV. The use of pleiotropic effects of some gastroenterological drugs in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):868-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2024.12.203090
45. Gibb RD, Sloan KJ, McRorie JW Jr. Psyllium is a natural nonfermented gel-forming fiber that is effective for weight loss: A comprehensive review and meta-analysis. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2023;35(8):468-76. DOI:10.1097/JXX.0000000000000882
46. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: A meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1604-14. DOI:10.3945/ajcn.115.106989
47. Jovanovski E, Yashpal S, Komishon A, et al. Effect of psyllium (*Plantago ovata*) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(5):922-32. DOI:10.1093/ajcn/nqy115
48. Khan K, Jovanovski E, Ho HVT, et al. The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(1):3-13. DOI:10.1016/j.numecd.2017.09.007
49. McRorie JW Jr, Fahey GC Jr, Gibb RD, Chey WD. Laxative effects of wheat bran and psyllium: Resolving enduring misconceptions about fiber in treatment guidelines for chronic idiopathic constipation. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2020;32(1):15-23. DOI:10.1097/JXX.0000000000000346
50. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a2313. DOI:10.1136/bmj.a2313. Erratum in: *BMJ*. 2009;338:b1881.
51. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1367-74. DOI:10.1038/ajg.2014.195

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Топчий Татьяна Борисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: tantop@mail.ru

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Масловский Леонид Витальевич – д-р мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Минушкин Олег Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. гастроэнтерологии, проф. ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

✉ **Tatiana B. Topchii** – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: tantop@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4491-881X

Maria D. Ardatskaya – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Leonid V. Maslovskii – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5111-8127

Oleg N. Minushkin – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7723-7992

Статья поступила в редакцию / Submitted: 03.10.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 01.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Связь кишечного микробиома и метаболома у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с динамикой лабораторных показателей после бариатрических вмешательств

Е.А. Шестакова^{✉1}, Н.С. Клименко², Е.В. Покровская¹, М.С. Синеокая¹, С.И. Кошечкин², В.Е. Одинцова², М.В. Шестакова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ООО «Нобиас Технолоджис», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обсуждение. Известно, что кишечное микробное сообщество оказывает существенное влияние на здоровье организма хозяина. В частности, показано, что изменения в составе и метаболическом потенциале микробиоты имеют место при ожирении и сахарном диабете (СД). Однако открытым остается вопрос о влиянии микробиоты на изменение метаболических показателей после бариатрических операций.

Цель. Изучить влияние состава микробиома кишечника пациентов с ожирением и СД 2-го типа (СД 2) на динамику лабораторных показателей заболевания после бариатрической операции.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с СД 2 и ожирением ≥ 2 -й степени, методом лечения которых выбрана бариатрическая операция (гастрошунтирование). До операции, а также через 6 и 12 мес у включенных пациентов исследованы антропометрические, лабораторные параметры, собран кал для исследования кишечной микробиоты. Состав микробиоты определен путем секвенирования гена 16S рРНК для образцов стула. Для ряда пациентов также исследован метаболом стула.

Результаты. После оперативного вмешательства наряду со снижением массы тела отмечались значимая положительная динамика гликемии, параметров липидного спектра, снижение инсулинорезистентности. По уровню 25(ОН) витамина D, кальция пациенты не достигли целевых значений. Найден таксон, представленность которого до операции ассоциирована с динамикой паратиреоидного гормона и 25(ОН) витамина D. Порядок *Verrucomicrobiales* отрицательно ассоциирован с положительной динамикой 25(ОН) витамина D, а порядок *Fusobacteriales*, включающий производителей сероводорода в кишечнике, – положительно с динамикой паратиреоидного гормона. Интересно, что данные бактерии также оказались повышены у пациентов с более высоким уровнем общего холестерина до вмешательства, а другие производители сероводорода в кишечнике – с уровнем С-пептида. Значимых ассоциаций между метаболомом и динамикой клинических показателей не получено, однако изучена корреляционная структура микробиомных и метаболомных данных у пациентов с ожирением.

Заключение. В исследовании выявлена ассоциация ряда представителей кишечной микробиоты и метаболических параметров после бариатрических вмешательств. Полученные результаты являются пилотными и при воспроизведении в будущем могут позволить прогнозировать эффекты хирургического лечения ожирения и СД 2 на основе состава микробиоты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, бариатрические операции, кишечная микробиота, метаболом, 25(ОН) витамин D, паратиреоидный гормон

Для цитирования: Шестакова Е.А., Клименко Н.С., Покровская Е.В., Синеокая М.С., Кошечкин С.И., Одинцова В.Е., Шестакова М.В. Связь кишечного микробиома и метаболома у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с динамикой лабораторных показателей после бариатрических вмешательств. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):762–770. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203516

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Association of the gut microbiome and metabolome with the dynamics of laboratory parameters in individuals with type 2 diabetes and obesity after bariatric surgery

Ekaterina A. Shestakova^{✉1}, Natalia S. Klimenko², Elena V. Pokrovskaya¹, Maria S. Sineokaya¹, Stanislav I. Koshechkin², Vera E. Odintsova², Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Nobias Technologies LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. It is known that the gut microbial community has a significant impact on the health of the host organism. It has been shown that changes in the composition and metabolic potential of the microbiota occur in people with obesity and diabetes type 2 (T2D). However, the impact of the microbiota on metabolic changes after bariatric surgery remains unclear.

Aim. To assess the influence of the gut microbiome composition on metabolic parameters in patients with obesity and T2D after bariatric surgery.

Materials and methods. The study included patients with T2D and obesity, who were treated with bariatric surgery (gastric bypass). Before surgery, as well as 6 and 12 months after surgery, the anthropometric, laboratory parameters were measured, feces were collected for analysis of the intestinal microbiota. The microbiota composition was determined through sequencing of the 16S rRNA gene from stool samples. For a subset of patients, the stool metabolome was also studied.

Results. After surgery, there was a significant positive trend in weight loss, glycemia, lipid spectrum parameters, and insulin resistance. However, patients did not achieve target levels of 25(OH) vitamin D and calcium. Taxa were identified whose abundance before surgery was associated with the dynamics of parathyroid hormone and vitamin D. The order *Verrucomicrobiales* was negatively associated with vitamin D dynamics, while the order *Fusobacteriales*, which includes hydrogen sulfide producers in the gut, was positively associated with the increase in parathyroid hormone. Interestingly, these bacteria were also elevated in patients with higher total cholesterol levels prior to intervention, whereas other H₂S producers in the gut correlated with C-peptide levels. No significant associations between the metabolome and clinical parameters were found; however, the correlation structure of microbiome and metabolome data in patients with obesity was examined.

Conclusion. The study revealed an association between several intestinal microbiota species and metabolic parameters after bariatric interventions. These results are pilot and, if reproduced, may allow the prediction of the bariatric surgery effects on weight and glycemia based on the composition of the gut microbiota.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, bariatric surgery, gut microbiota, metabolome, 25(OH) vitamin D, parathyroid hormone

For citation: Shestakova EA, Klimenko NS, Pokrovskaya EV, Sineokaya MS, Koshechkin SI, Odintsova VE, Shestakova MV. Association of the gut microbiome and metabolome with the dynamics of laboratory parameters in individuals with type 2 diabetes and obesity after bariatric surgery. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):762–770. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203516

Введение

В последние годы быстрыми темпами развивается метаболическая (бариатрическая) хирургия как один из методов лечения сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [1]. Бариатрические операции обладают высокой эффективностью в снижении массы тела и гликемии [2]. Эти эффекты достигаются за счет множества механизмов, обусловленных техникой операций, таких как уменьшение объема желудка и мальабсорбция. Однако выраженность изменения лабораторных показателей после операции очень индивидуальна, в связи с чем обсуждаются дополнительные механизмы, способные влиять на метаболические параметры после хирургического лечения. Одним из таких факторов является кишечная микробиота [3].

При ожирении наблюдаются снижение микробного генетического богатства [4], композиционные и функциональные изменения микробиоты. К ним в первую очередь относятся снижение синтеза определенными типами бактерий короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что приводит к уменьшению действия инкретинов и увеличению проницаемости кишечной стенки. В этом случае бактерии, бактериальные эндотоксины и токсичные бактериальные продукты жизнедеятельности попадают в кровоток, что способствует состоянию вялотекущего воспаления, дальнейшему увеличению массы тела и повышению риска развития СД 2 [5, 6]. Таким образом, пациенты с ожирением и СД 2 имеют патологический состав кишечной микробиоты, способный предопределить исходы бариатрического вмешательства.

Цель исследования – определить, влияет ли исходный состав кишечной микробиоты на динамику лабораторных показателей у лиц с СД 2 и ожирением после бариатрических вмешательств.

Материалы и методы

Работа проведена в 2020–2022 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- СД 2;
- индекс массы тела – ИМТ ≥ 35 кг/м²;
- планируемое проведение бариатрической операции – гастрощунтирования;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- СД 1-го типа и другие специфические типы СД;
- наличие клинической картины острой декомпенсации углеводного обмена (выраженные полиурия и жажда, резкая потеря массы тела, тошнота, рвота, слабость, запах ацетона на выдыхаемом воздухе, симптомы дегидратации и гиповолемии: резкое снижение АД, пониженный тургор кожи, тахикардия);
- острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последнего месяца;
- тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточность);
- оперативные вмешательства на тонкой и толстой кишке в анамнезе;

- беременность и лактация;
- онкологические заболевания;
- острые или хронические заболевания органов пищеварения, протекающие с хронической диареей;
- прием лекарственных препаратов: антибиотиков и антибактериальных средств (в том числе невсасывающихся препаратов – рифаксимина, солей висмута и др.), про-, пре-, метабиотиков за месяц до включения в исследование;
- ВИЧ, гепатит В, С.

Дизайн

Соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения пациенты, методом лечения которых выбрано хирургическое лечение (гастрощунтирование), включались в исследование при условии подписания информированного согласия. В рамках исследования до операции, а также через 6 и 12 мес после нее пациентам проводились клинико-лабораторное обследование, а также сбор кала для последующей оценки состава микробиоты и кишечного метаболома. Всем пациентам после оперативного вмешательства даны рекомендации по приему витаминно-минеральных комплексов.

Обследование пациентов до операции, через 6 и 12 мес после нее включало в себя сбор анамнестических и антропометрических данных, лабораторных показателей, а также анализ кишечной микробиоты.

Сбор образцов стула

Для анализа микробиома и метаболома пациентов в первой временной точке и поиска ассоциаций с клиническими показателями собраны образцы стула, затем заморожены при -80°C .

Пробоподготовка и секвенирование микробиомных образцов

Выделение ДНК из образцов кала проводилось с использованием набора Qiagen Power Fecal PRO в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию переменного участка V4 гена 16S рРНК проводили с использованием следующей системы праймеров: модификация 515 F (5'-GTGBCAGCMGCCGCGGTAA-3') [7] и Pro-mod-805 R (5'-GACTACNVGGGTMTCCTAATCC-3') [8]. Второй раунд амплификации проводился с использованием стандартных индексов Illumina с адаптерами. Оба раунда полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводились с использованием ПЦР буфера производства Евроген и амплификатора Bio-Rad CFX-96. Очистку ПЦР-продуктов проводили с помощью набора для выделения ДНК реакционных смесей Cleanup Mini (Евроген). Концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity Assay Kit. Очищенные ампликоны смешивали эквимолярно в соответствии с полученными концентрациями. Дальнейшая подготовка образца к секвенированию и секвенирование пулированной библиотеки осуществляли с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (500 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя. Первичная обработка (экстракция баркодов) проведена, как описано ранее [9]. После обрезания по

баллу качества объединение ДНК-прочтений (ридов) проводилось с помощью пакета SeqPrep; итоговая длина ридов составила 252 пн.

Предобработка микробиомных данных

Данные секвенирования микробиома анализировали с помощью системы Knomics-Biota (<https://biota.knomics.ru>) [10] с использованием типа проекта «16S dada2 SILVA V4». Проведены: базовая фильтрация и оценка качества данных, профилирование таксономического состава и визуализация. Основные этапы анализа кратко описаны ниже.

Риды отфильтрованы с использованием алгоритма DADA2 [11] для получения ASV (вариантов последовательностей ампликонов). Таксономическая классификация ASV выполнена с использованием классификатора, реализованного в QIIME2 [12, 13] и обученного на базе данных SILVA v.138 [14], предварительно обработанной с использованием RESCRIPT [<https://github.com/bokulich-lab/RESCRIPT>, Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY 4.0)]. Последовательности 16S rPHK из базы данных обрезаны в соответствии с использованными праймерами и агрегированы с порогом сходства 99%. Таблицы относительной представленности на уровне видов, родов и т.д. получены путем суммирования значений их ASV. Редкие таксоны (с относительной представленностью <0,5% в >90% образцов) удалены из таблиц представленности.

Статистический анализ микробиомных данных

Статистический анализ выполнен в программе R версии 4.2.2. Полученные таблицы представленности таксонов являются композиционными данными [15], в связи с этим при анализе мы использовали статистические процедуры, учитывающие композиционность.

Ассоциации состава микробиома с клиническими данными оценивались с помощью метода dbRDA (аналог PERMANOVA для непрерывных факторов, функция *adonis2* пакета *vegan*) – с использованием расстояния Эйтчтисона. Предварительно отфильтрованы высококоррелирующие клинические показатели (по одному из каждой пары, для которой коэффициент корреляции Пирсона составил более 0,7). Поправка на множественное сравнение выполнялась методом Бенджамини–Хохберга (отдельно для каждого таксономического уровня). В случае установления значимых различий они интерпретированы с помощью метода ближайшего баланса (пакет *NearestBalance*, функция *nb_lm()* [16]). Метод позволяет найти соотношение таксонов (баланс), наиболее сильно связанный с исследуемым показателем. Баланс рассчитывается по формуле:

$$B(x_{num}, x_{den}) = \sqrt{\frac{k_{num} \cdot k_{den}}{k_{num} + k_{den}}} \cdot \log \left(\frac{\left(\prod_{i=1}^{k_{num}} x_i \right)^{\frac{1}{k_{num}}}}{\left(\prod_{j=1}^{k_{den}} x_j \right)^{\frac{1}{k_{den}}}} \right),$$

где k_{num} – количество компонент числителя баланса, k_{den} – количество компонент знаменателя баланса, x – относительные представленности таксонов: x_i – компоненты числителя баланса, x_j – компоненты знаменателя баланса [17]. Для получения достоверных результатов метод ближайшего баланса запущен 100 раз на 70% образцов, выбранных случайным образом. Таксоны, идентифицированные алгоритмом более чем в 90% итераций, считались достоверно ассоциированными с клиническими данными. Для анализа относительного вклада каждого элемента баланса также выполнен анализ для представленностей таксонов после clr-преобразования с помощью линейной модели. Clr-преобразование осуществлялось после замены всех нулей в таблицах представленности (каунтов) на псевдоотсчет (0.5).

Понижение размерности микробиомных данных для поиска корреляций с метаболомом проведено путем поиска

кластеров сопредставленных микробных родов алгоритмом SPIEC-EASI [18] с методом Meinshausen–Bühlmann для обнаружения корреляций (другие параметры: количество подвыборок – 50, количество итераций лямбда – 10, минимальное значение лямбда – 0.2). Кластеры сопредставленных родов определены с помощью метода Лувиана [19]. Для анализа в композиционном ключе для каждого кластера строился баланс, включающий в числителе все таксоны из конкретного кластера, а в знаменателе – все остальные таксоны.

Пробоподготовка образцов метаболома

Для экстрагирования метаболитов к 20 мкг образца добавляли 500 мкл экстрагирующей смеси (ацетонитрил: изопропанол:вода, 3:3:2, объемные доли), центрифугировали, декантировали и высушивали досуха в центрифужном испарителе. Далее проводили повторную экстракцию, добавляя к сухому остатку 500 мкл смеси ацетонитрил: вода (1:1, объемные доли), после чего повторяли процедуры центрифугирования и высушивания надосажденной жидкости.

Чтобы избежать артефактов на хроматограммах (например, в результате кето-енольной таутомеризации, циклизации сахаров и декарбоксилирования α -кето кислот), проведена метоксимация. К каждому высушенному досуха образцу добавляли 10 мкл раствора MeOX в пиридине (20 мг/мл) и далее перемешивали в термощейкере (90 мин, 30°C).

В качестве внутренних стандартов использовали смесь метиловых эфиров жирных кислот. К каждому образцу после метоксимации добавляли 91 мкл смеси FAME/MSTFA. Смесь получали добавлением 1 мкл MSTFA к 10 мкл FAME. После добавления силилирующего агента и внутреннего стандарта к исследуемым образцам пробирки с реакционной смесью перемешивали в термощейкере (30 мин, 37°C), переносили в инактивированные стеклянные вставки и направляли на хромато-масс-спектрометрический анализ.

Оценка метаболома с помощью хромато-масс-спектрометрического профилирования

Для метаболомного профилирования использован прибор LECO Pegasus BT-4D. Конфигурация прибора включает двумерный газовый хроматограф Agilent 7890B, времяпролетный масс-спектрометр субноминального разрешения и магистральный пробоотборник L-PAL3. Двумерная хроматография подразумевает сочетание двух хроматографических колонок разной селективности, за счет чего многократно возрастает пиковая емкость системы и улучшается разделение компонентов. В рамках данного эксперимента использована комбинация низкополярной (Rxi-5MS, длина – 29,69 м, внутренний диаметр – 250 мкм, Restek) и среднеполярной (Rxi-17Sil MS, длина – 1,95 м, внутренний диаметр – 250 мкм, Restek) колонок.

Хромато-масс-спектрометр управлялся с помощью ПО ChromaTOF (v.5.51.06.0.64572). Перед экспериментом проведены процедура калибровки с помощью стандарта перфтортрибутиламина (PFTBA, FC43) и тесты на отсутствие течей разного рода (leak check).

Эксперимент проводился в двух технических повторениях для каждого образца. Образец (1 мкл) подавался в хроматограф через нагретый до 250°C инжектор в split-режиме (на 100 частей He 99,9999% подается 1 часть образца). Стартовая температура в хроматографической печи составляла 60°C и поддерживалась в течение минуты, далее начинался температурный градиент (10°C/мин, 12 мин). Период модуляции составлял 4 с (горячий пульс – 1,2 с, холодный пульс – 0,8 с).

Температура трансферной линии между газовым хроматографом и масс-спектрометром поддерживалась на уровне 280°C. Ионизацию элюирующих соединений

Таблица 1. Динамика антропометрических и лабораторных параметров в контрольных точках исследования
Table 1. Change of antropometric and laboratory parameters at study visits

Показатель	До операции (n=48)	6 мес (n=37)	12 мес (n=36)	P (Friedman ANOVA)
ИМТ, кг/м ²	48,4 [43,0; 52,0]	35,5 [31,6; 38,5]	31,9 [28,0; 34,6]	0,000001
Масса тела, кг	136,5 [120,5; 150,2]	96,0 [82,3; 115,8]	87,0 [76,8; 103,0]	0,000001
HbA _{1c} , %	6,9 [6,3; 7,9]	5,5 [5,1; 5,8]	5,6 [5,2; 5,9]	0,000001
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7 [5,7; 8,8]	5,4 [4,8; 5,9]	5,2 [4,6; 5,8]	0,0015
Креатинин, мкмоль/л	70,5 [63,5; 84,2]	65,6 [59,5; 69,4]	62,4 [57,5; 68,7]	0,00061
Общий холестерин, ммоль/л	4,99 [4,17; 5,81]	3,93 [3,3; 4,47]	4 [3,4; 4,62]	0,000001
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,0 [2,33; 3,7]	2,28 [1,69; 2,83]	2,26 [1,8; 2,8]	0,000001
Триглицериды, ммоль/л	2,23 [1,86; 3,05]	1,25 [1,04; 1,5]	1,0 [0,87; 1,2]	0,000001
Кальций/альбумин, ммоль/л	2,3 [2,26; 2,38]	2,26 [2,22; 2,32]	2,21 [2,15; 2,28]	0,00057
C-пептид, нг/мл	4,85 [3,81; 6,02]	2,83 [2,05; 3,58]	2,63 [2,0; 3,19]	0,00002
НОМА-IR	8,33 [4,85; 12,96]	2,0 [1,5; 3,2]	1,9 [1,34; 2,62]	0,000001
25(OH) витамин D, пг/мл	17,6 [10,2; 24,8]	26,0 [15,5; 41,3]	29,75 [25,0; 40,73]	0,00008
ПТГ, пг/мл	40,96 [28,3; 57]	47,2 [35,26; 58,4]	47,1 [37,4; 60,6]	0,18469

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ПТГ – паратиреоидный гормон.
 Note. HbA_{1c} – glycosylated haemoglobin, ПТГ – parathyroid hormone.

осуществляли методом электронного удара (EI, 70 eV). Масс-спектры (200 спектров в секунду) регистрировались в диапазоне массово-зарядных чисел m/z от 35 до 700. Выдержана 350-секундная отсрочка в записи GC×GC-MS файла для выхода неинформативных соединений (силилирующие агенты, пиридин) из хроматографической колонки.

Всего выполнены 36 технических повторений хромато-масс-спектрометрического эксперимента, а также серия холостых экспериментов.

Обработка сырых данных хромато-масс-спектрометрического профилирования

Полученные хромато-масс-спектрометрические данные обработаны (обнаружение и выравнивание пиков) в программе ChromaTOF (LECO). Времена удерживания, величины m/z и интегрированные площади пиков скорректированы. Метаболиты идентифицированы на основе их масс-спектров и времени удерживания с использованием библиотек Национального института стандартов и технологий (NIST), библиотек Mainlib и Feihn, а также открытого репозитория PubChem в Национальном институте здравоохранения США. Для дальнейшей интерпретации выбрали идентификации с показателями similarity более 700 (т.е. те, времена удерживания и спектры электронной ионизации которых надежно согласовывались с библиотечными данными). Для каждого образца сформирован список метаболитов, обнаруженных в обеих технических повторностях. Отфильтрованы соединения, которые априори не имеют отношения к биологическим процессам (например, разнообразные силосаны, являющиеся компонентами хроматографической колонки). Идентифицированные соединения соотносены с базой данных метаболома человека (HMDB, <https://hmdb.ca/>).

Предобработка метаболомных данных

Для каждого вещества, соотношенного с базой HMDB, значения площади пика переведены в значения концентраций с использованием информации о площади пиков стандарта (метилового эфира додекановой кислоты) в каждом запуске. Значения концентраций усреднены между техническими повторностями. Для соединений соотношенных с одним метаболитом из HMDB концентрации суммированы.

Редкие метаболиты, детектированные менее чем в 3 образцах, исключены из анализа. Также исключены метаболиты, которые встречались только в образцах, собранных в 2021 г. или только в 2022–2023 гг. После фильтрации нулевые значения заменены на псевдоотсчеты, соответствующие минимальной концентрации по всем метаболитам всех образцов, деленной на 2. Далее значения концентраций трансформированы с помощью clr-преобразования. Параллельно мы выполнили такие альтернативные трансформации, как центрирование, автошкалирование, однако результаты различались незначительно.

Статистический анализ метаболомных данных

Анализ ассоциаций метаболома с клиническими данными выполнен для сокращенного списка показателей ввиду малого количества образцов. Для данных анализов выбраны только показатели, значимо ассоциированные с составом и динамикой микробиома. Анализ ассоциаций выполнен таким же образом, как для состава микробиома.

Понижение размерности метаболомных данных для поиска корреляций с микробиомом проведено путем поиска кластеров метаболитов при помощи алгоритма WGCNA [20]. Путем построения графика сравнения топологии с безмасштабной сетью выбрана степень 4. Полученные с помощью WGCNA собственные значения для каждого модуля соединений использовались в дальнейшем анализе для поиска корреляций кластеров с микробиомом. Для характеристики модулей проанализировали обогащение в них метаболитических путей. Для этого идентификаторы метаболитов в HMDB переведены в идентификаторы соединений по базе KEGG, принадлежность соединений метаболитическим путям установлена с использованием функции keggLink (пакет KEGGREST). Значимо обогащенные пути идентифицированы при помощи гипергеометрического теста, в качестве фона (background) использовались все соединения, найденные в анализируемых образцах.

Поиск ассоциаций между метаболомом и составом микробиома в первой временной точке

Корреляция между составом микробиоты и метаболомом в целом проанализирована с помощью теста Мантела

Таблица 2. Значимые ассоциации между исходным составом микробиоты и изменением метаболических показателей через 6 и 12 мес после вмешательства

Table 2. Significant associations between the baseline composition of the microbiota and the change in metabolic parameters at 6 and 12 months after the intervention

Показатель	Таксономический уровень	Количество образцов	Уровень значимости (p)	Уровень значимости после поправки (FDR)	Размер эффекта R ²	Временной промежуток, мес
Общий холестерин	Фил	22	0,0042	0,0126	15,3	6
Креатинин	Фил	25	0,0007	0,0378	17,3	6
ПТГ	Вид	22	0,0064	0,001	13,7	12
ПТГ	Род	22	0,0064	0,010	13,1	12
ПТГ	Семейство	22	0,0112	0,010	14,0	12
25(OH) витамин D	Порядок	23	0,0328	0,0472	12,7	12
ПТГ	Порядок	22	0,0328	0,0472	12,8	12

с расстояниями Эйтчисона. Также мы проанализировали корреляции представленности кластеров встречающихся микроорганизмов и собственных значений модулей метаболитов с помощью линейной модели. Поправка на множественное сравнение выполнялась методом Бенджамини-Хохберга.

Результаты и обсуждение

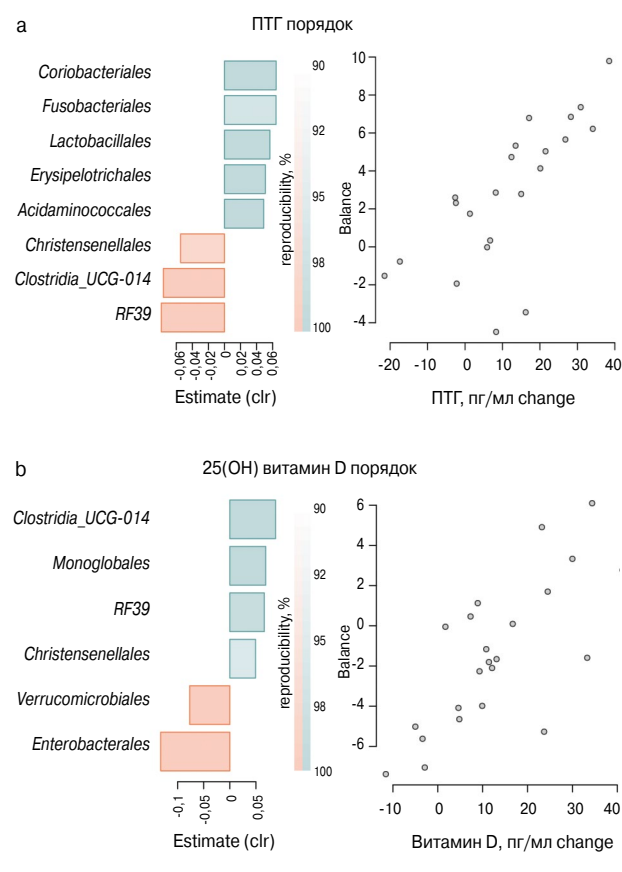
Оперативное вмешательство проведено у 48 пациентов, контрольное обследование через 6 и 12 мес – у 37 и 36 пациентов соответственно. В табл. 1 представлены исходные характеристики пациентов, а также динамика показателей после хирургического лечения.

Как следует из табл. 1, в ходе оперативного вмешательства отмечалось значимое снижение массы тела, что сопровождалось улучшением показателей гликемии, липидного спектра, снижением инсулинорезистентности. К 12 мес после операции у пациентов регистрировались низкий уровень общего кальция (с поправкой на альбумин), нецелевое значение уровня 25(OH) витамина D. Отмечалась тенденция к увеличению уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), не достигшая статистической значимости.

Если положительные метаболические характеристики оперативного вмешательства являются его ожидаемым эффектом, то влияние на метаболизм кальция и 25(OH) витамин D напрямую зависят от приверженности пациентов приему витаминно-минеральных комплексов. Согласно текущим рекомендациям после бариатрических операций (особенно с шунтирующим компонентом) требуется на постоянной основе восполнение дефицита витаминов, микро- и макронутриентов под контролем лабораторных показателей [21]. Однако по результатам исследований у многих пациентов еще до хирургического лечения может отмечаться дефицит 25(OH) витамина D и вторичный гиперпаратиреоз, которые усиливаются в случае несоблюдения пациентом рекомендаций по приему заместительной витаминной терапии [22]. В целом долгосрочная приверженность витаминно-минеральной поддержке после бариатрических операций остается низкой [23].

Рис. 1. Балансы таксонов, ассоциированные с изменениями метаболических показателей через 12 мес после операции: а – ПТГ; б – 25(OH) витамин D. Голубой цвет означает элементы числителя баланса (положительно ассоциированные таксоны), а красный – знаменателя (отрицательно ассоциированные таксоны). Интенсивность цвета пропорциональна воспроизводимости таксона. Справа показана зависимость между значением баланса и динамикой показателя.

Fig. 1. Taxonal balances associated with changes in metabolic parameters 12 months after surgery: a – PTH; b – 25(OH) vitamin D. Blue represents the elements of the balance numerator (positively associated taxa) and red represents the elements of the balance denominator (negatively associated taxa). The color intensity is proportional to the taxon reproducibility. The relationship between the balance value and the change of the indicator is shown on the right.



Ассоциации между составом микробиома и динамикой метаболических и антропометрических показателей

В ходе исследования проанализировано, имеется ли зависимость между составом микробиома в исходной точке и изменениями лабораторных показателей по прошествии 6 и 12 мес после вмешательства. Для этого для каждого из анализируемых показателей рассчитана дельта между значениями в 6 мес и исходными значениями, а также в 12 мес и исходными значениями. Для поиска ассоциаций данных разностей с исходным составом микробиома использовался метод dbRDA с поправкой на год сбора образца после удаления аутолаеров по значениям анализируемых показателей. Установлено, что исходный состав микробиома на уровнях вида, рода, семейства и порядка значимо влиял на изменения ПТГ и на уровне порядка – 25(OH) витамина D через 12 мес после вмешательства, а также на уровень общего холестерина и креатинина через 6 мес после вмешательства (FDR<0,05); табл. 2.

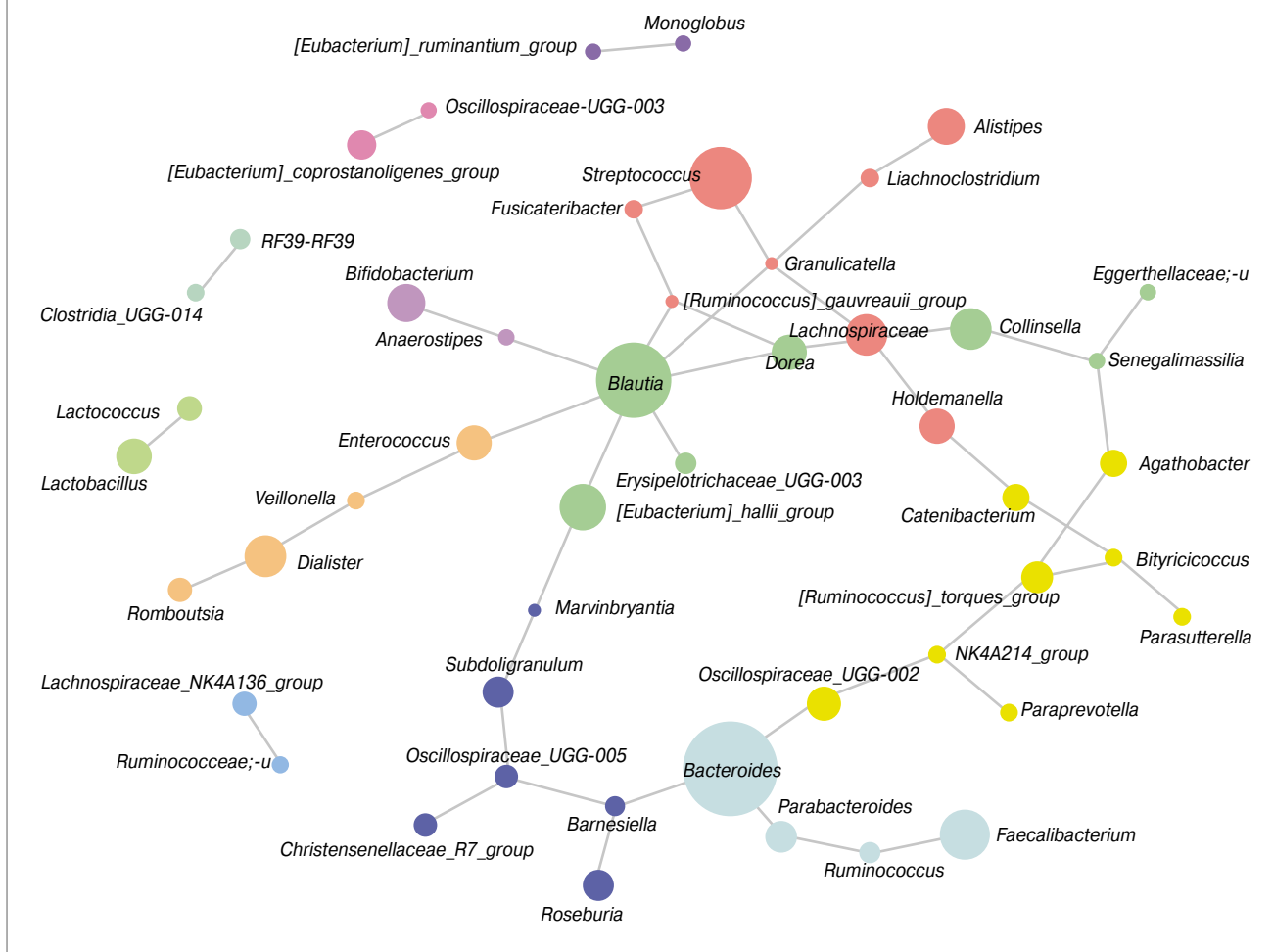
Уровень креатинина и общего холестерина за время наблюдения снизились сильнее у людей с изначально большей представленностью *Fusobacteriota* и *Bacteroidota* в

Таблица 3. Значимые ассоциации между составом микробиоты и метаболическими показателями в первой временной точке
Table 3. Significant associations between the microbiota composition and metabolic parameters at the first time point

Показатель	Таксономический уровень	Количество образцов	Уровень значимости p	Уровень значимости после поправки (FDR)	Размер эффекта R ²
Общий холестерин	Класс	40	0,0042	0,0442	8,1
С-пептид	Класс	40	0,0052	0,0442	7,6

Рис. 2. Кластеры совстречающихся микроорганизмов. Цветом обозначены найденные кластеры. Размеры кругов пропорциональны средней представленности таксонов. Серые линии соединяют таксоны, корреляции между которыми детектированы при помощи алгоритма SPIEC-EASI.

Fig. 2. Clusters of coinciding microorganisms. The color indicates the found clusters. The sizes of the circles are proportional to the mean abundance of the taxa. Gray lines connect taxa with correlations detected using the SPIEC-EASI algorithm.



микробиоме. Для ПТГ более выраженные изменения показателей ассоциированы с повышенной начальной представленностью неклассифицированных *Fusobacterium*, (микроб, характерный для ротовой полости); рис. 1. Наиболее типичный представитель *Fusobacterium* в организме человека, *Fusobacterium nucleatum*, играет роль в развитии колоректального рака [24], в том числе путем производства сероводорода – H₂S [25, 26]. Порядок *Christensenellales* ассоциирован с более выраженным ростом уровня 25(OH) витамина D и менее выраженным ростом ПТГ (см. рис. 1). Для представителя данного порядка *Christensenella* ранее показана связь с нормальным ИМТ [27]. При этом порядок *Verrucomicrobiales* отрицательно ассоциирован с увеличением 25(OH) витамина D. Наиболее распространенный представитель данного порядка в кишечном микробиоме – *Akkermansia muciniphila* – также ассоциирована с благоприятными метаболическими показателями, в частности

с нормальным ИМТ [28], и известна своей способностью питаться муцином.

Ассоциации между составом микробиома и метаболическими показателями в первой временной точке

Мы исследовали, имеются ли ассоциации между составом микробиома и собранными метаданными в первой временной точке (N=40 образцов). Значимые ассоциации методом dbRDA получены для общего холестерина (на уровне класса) и С-пептида (на уровне класса; FDR<0,05); табл. 3.

Уровень общего холестерина отрицательно ассоциирован с представленностью *Actinobacteria*. Наиболее типичные представители данного класса – *Bifidobacteriaceae* и *Coriobacteriaceae* – являются нормофлорой кишечника человека, ассоциированы со здоровым состоянием организма хозяина и посредством кросс-финдинга участвуют

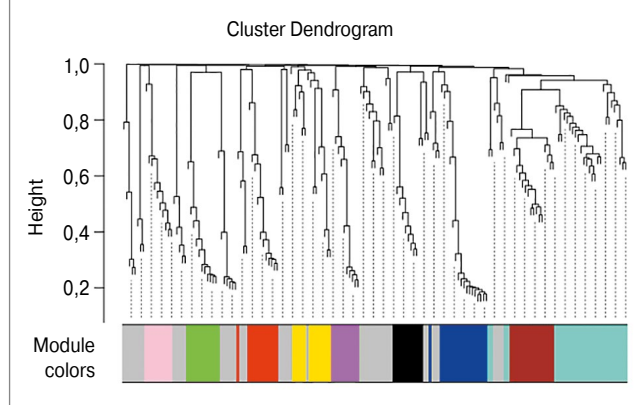
Таблица 4. Метаболиты, вошедшие в модули, значимо ассоциированные с микробиомом

Table 4. Metabolites included in modules significantly associated with the microbiome

Модуль	Метаболиты	Кластер бактерий	Направление ассоциации
ME2	Cellobiose; Fumaric acid; Malic acid; Phenylalanine; L-Threonine; Histidine; myo-Inositol; Succinic acid; Pyroglutamic acid; Urocanic acid; 2-Hydroxy-3-methylbutyric acid; L-Cysteine; Citrulline; Hydroxyphenyllactic acid; L-Valine; 1-Hexadecanol; p-Synephrine; MG(18:0/0:0/0:0)	<i>Subdoligranulum</i> ; <i>Roseburia</i> ; <i>Christensenellaceae_R-7_group</i> ; <i>Barnesiella</i> ; <i>Marvinbryantia</i> ; <i>Oscillospiraceae-UCG-005</i>	+
ME4	Oleic acid; 3-(3-Hydroxyphenyl)propanoic acid; Caprylic acid; Linoleic acid; 4-Hydroxycyclohexylcarboxylic acid; 11Z-Eicosenoic acid; Nervonic acid; Diethanolamine; Alanylglycine; 5,8,11-Eicosatrienoic acid; Palmitelaidic acid; Norvaline; Ricinoleic acid	<i>Ramboustita</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Enterococcus</i>	+
		<i>[Eubacterium]_hallii_group</i> <i>Eggerthellaceae</i> ; <i>Blautia</i> ; <i>Erysipelotrichaceae_UCG-003</i> ; <i>Senegalimassilia</i> ; <i>Collinsella</i> ; <i>Dorea</i>	+
		<i>Catenibacterium</i> ; <i>Paraprevotella</i> ; <i>[Ruminococcus]_torques_group</i> ; <i>Oscillospiraceae-UCG-002</i> ; <i>Butyricoccus</i> ; <i>Parasutterella</i> ; <i>Agathobacter</i> ; <i>NK4A214_group</i>	-
ME5	Epinephrine; Glycerol; Indoleacetic acid; Palmitic acid; Urea; 5-Hydroxy-L-tryptophan; Malonic acid; Valeric acid; 2-Pyrrolidinone; Cadaverine; (2R*,3R*)-1,2,3-Butanetriol; 1-Deoxy-D-ribitol	<i>Ramboustita</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Enterococcus</i>	-
ME6	p-Hydroxyphenylacetic acid; Pipcolic acid; gamma-Aminobutyric acid; L-Alanine; D-Maltose; Inosine; Sphingosine; 3-Amino-2-piperidone; Gluconic acid; Ketoleucine; L-Tryptophan; 1,3-Butanediol	<i>Bacilli RF39</i> ; <i>Clostridia_UCG-014</i>	+

Рис. 3. Модули совстречающихся метаболитов, определенные при помощи алгоритма WGCNA. Цветом обозначены найденные кластеры. Серым цветом обозначены некластеризованные метаболиты.

Fig. 3. Modules of concurrent metabolites determined using the WGCNA algorithm. The color indicates the found clusters. Gray indicates non-clustered metabolites.



в производстве масляной кислоты [29]. В то же время наблюдалась положительная ассоциация уровня общего холестерина с классом *Fusobacteriia*, включающим производителей H_2S .

Уровень С-пептида положительно ассоциирован с классом, включающим других широко распространенных в кишечнике производителей H_2S – *Desulfovibrionia*.

Результаты анализа метаболомных данных

Ассоциации между метаболизмом и метаболитическими показателями в первой временной точке

Ввиду того, что количество образцов (N=11), для которых получен метаболом, оказалось ниже количества образцов, для которых проводилось секвенирование микробиома, мы проанализировали связь метаболома и метаданных в первой временной точке только для факторов, значимо ассоциированных с составом микробиома, а именно с общим холестерином и С-пептидом. Значимых

ассоциаций для данных факторов не обнаружено ($p>0,05$; N=10 образцов).

Сравнение состава микробиома и метаболома образцов

Согласно тесту Мантела расстояния между образцами, полученные с использованием информации о составе микробиома и о метаболоме, значимо коррелировали в первой временной точке ($p=0,0208$).

Ввиду того, что и метаболомные, и микробиомные данные характеризуются высокой размерностью, мы исследовали корреляции между компонентами данных после операций уменьшения размерности. Для уменьшения размерности микробиомных данных использовали метод поиска сопредставленных групп бактерий SPIEC-EASI, а для метаболомных данных – модулей метаболитов с помощью алгоритма WGCNA. Обнаружено 7 групп сопредставленных бактерий (рис. 2) и 8 модулей сопредставленных метаболитов (рис. 3). Для кластеризации мы использовали все образцы, имеющиеся для каждого из анализов. Для интерпретации модулей метаболитов проанализировано обогащение в них метаболитических путей. Значимое обогащение наблюдалось в модуле M2 (пути биосинтеза фенолпропаноидов – ko01061, биосинтеза алкалоидов, полученных из шикиматного пути – ko01063, цикла цитрата – TCA ko00020, биосинтеза алкалоидов, полученных из гистидина и пурина – ko01065, центрального углеродного обмена при раке – ko05230 и биосинтеза терпеноидов и стероидов – ko01062), а также в модуле M4 (биосинтез ненасыщенных жирных кислот – ko01040).

После получения кластеров и модулей мы проассоциировали их между собой с использованием линейной модели в первой временной точке. Найдено несколько значимых зависимостей ($FDR<0,05$). Установлено, что модуль M4, в котором обогащен путь биосинтеза ненасыщенных жирных кислот, положительно коррелирует с кластерами микроорганизмов, в которых доминируют *Dialister* и *Enterococcus* (коричневый; см. рис. 2), а также кластером, где доминирует *Blautia* (зеленый). При этом отрицательно – с кластером, где доминируют *[Ruminococcus]_torques_group* и *Oscillospiraceae-UCG-002* (желтый). Модуль M2, в котором обогащен ряд путей, в том числе синтеза алкалоидов, положительно коррелировал с кластером микроорганиз-

мов, в котором доминируют *Christensenellaceae_R-7_group*, *Roseburia* и *Subdoligranulum* (синий). Кластер, где доминируют *Dialister* и *Enterococcus* (коричневый), также отрицательно коррелировал с модулем M5, для которого не нашлось значимо обогащенных путей. Его составили 12 метаболитов (табл. 4). Кластер, где доминирует микроорганизм RF39, коррелировал положительно с модулем ME6, для которого также не найдено значимо обогащенных путей (см. табл. 4).

Заключение

Данное исследование посвящено выявлению взаимосвязи между кишечным микробиомом и динамикой лабораторных показателей у лиц с СД 2 после бариатрических вмешательств. По результатам исследования у пациентов наряду с уменьшением массы тела отмечалось снижение гликемии, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, уровня триглицеридов. Показателями, динамика которых связана с исходным кишечным микробиомом, оказались уровень общего холестерина, креатинин, 25(OH) витамин D, ПТГ. Полученная взаимосвязь требует аккуратной интерпретации в силу малой выборки. При подтверждении результатов в последующих исследованиях состав микробиома может потенциально использоваться для предварительной оценки эффективности бариатрического вмешательства.

Раскрытие конфликта 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. Е.А. Шестакова – методология, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Н.С. Клименко – программное обеспечение, написание – первоначальный вариант; Е.В. Покровская – методология, курация данных, исследование, написание – первоначальный вариант; М.С. Синеокая – исследование, написание – рецензирование и редактирование; С.И. Кошечкин – методология, написание – рецензирование и редактирование; В.Е. Одинцова – валидация, написание – рецензирование и редактирование; М.В. Шестакова – разработка концепции исследования, методология, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Е.А. Shestakova – methodology, formal analysis, writing – original draft; Н.С. Klivenko – software, writing – original draft; Е.В. Pokrovskaya – methodology, data curation, investigation, writing – original draft; М.С. Sineokaya – investigation, writing – review & editing; С.И. Koshechkin – methodology, writing – review & editing; В.Е. Odintsova – validation, writing – review & editing; М.В. Shestakova – conceptualization, methodology, writing – review & editing.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

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

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

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (НИОКР №123021300168-7).

Funding source. The study was supported by the Governmental Task of the Ministry of Health of Russia (No. 123021300168-7).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (№1 от 22.01.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Center (Minutes No. 1 dated 22.01.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й вып. М., 2025 [Algorithm spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoi, OYu Sukharevoi. 12-y vyp. Moscow, 2025 (in Russian)].
2. Cui BB, Wang GH, Li PZ, et al. Long-term outcomes of Roux-en-Y gastric bypass versus medical therapy for patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(7):1334-43. DOI:10.1016/j.soard.2021.03.001
3. Liu C, Xu Q, Dong S, et al. New mechanistic insights of anti-obesity by sleeve gastrectomy-altered gut microbiota and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1338147. DOI:10.3389/fendo.2024.1338147
4. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-6. DOI:10.1038/nature12506
5. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2020;92(10):97-104 [Demidova TYu, Lobanova KG, Oinotkinova OS. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(10):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000778. EDN KEIMGW
6. Gibiino G, Binda C, Cristofaro L, et al. Dysbiosis and Gastrointestinal Surgery: Current Insights and Future Research. *Biomedicine.* 2022;10(10):2532. DOI:10.3390/biomedicine10102532
7. Hugerth LW, Wefer HA, Lundin S, et al. DegePrime, a program for degenerate primer design for broad-taxonomic-range PCR in microbial ecology studies. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(16):5116-23. DOI:10.1128/AEM.01403-14
8. Merkel AYU, Tarnovetskii IYu, Podosokorskaya OA, Toshchakov AV. Analysis of 16S rRNA Primer Systems for Profiling of Thermophilic Microbial Communities. *Microbiology.* 2019;88:671-80. DOI:10.1134/s0026261719060110
9. Fadrosch DW, Ma B, Gajer P, Sengamaly N, et al. An improved dual-indexing approach for multiplexed 16S rRNA gene sequencing on the Illumina MiSeq platform. *Microbiome.* 2014;2(1):6. DOI:10.1186/2049-2618-2-6
10. Efimova D, Tyakht A, Popenko A, et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min.* 2018;11:25. DOI:10.1186/s13040-018-0187-3
11. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods.* 2016;13(7):581-3. DOI:10.1038/nmeth.3869
12. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019;37(8):852-7. DOI:10.1038/s41587-019-0209-9
13. Bokulich NA, Kaehler BD, Rideout JR, et al. Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-feature-classifier plugin. *Microbiome.* 2018;6(1):90. DOI:10.1186/s40168-018-0470-z
14. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D590-6. DOI:10.1093/nar/gks1219
15. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets Are Compositional: And This Is Not Optional. *Front Microbiol.* 2017;8:2224. DOI:10.3389/fmicb.2017.02224
16. Odintsova VE, Klivenko NS, Tyakht AV. Approximation of a Microbiome Composition Shift by a Change in a Single Balance Between Two Groups of Taxa. *mSystems.* 2022;7(3):e0015522. DOI:10.1128/msystems.00155-22
17. Rivera-Pinto J, Egozcue JJ, Pawlowsky-Glahn V, et al. Balances: a New Perspective for Microbiome Analysis. *mSystems.* 2018;3(4):e00053-18. DOI:10.1128/mSystems.00053-18
18. Kurtz ZD, Müller CL, Miraldi ER, et al. Sparse and compositionally robust inference of microbial ecological networks. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(5):e1004226. DOI:10.1371/journal.pcbi.1004226
19. Blondel VD, Guillaume J-L, Lambiotte R, Lefebvre E. Fast Unfolding of Communities in Large Networks. *J Stat Mech Theory Experiment.* 2008;10:P10008. DOI:10.1088/1742-5468/2008/10/P10008
20. Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics.* 2008;9:559. DOI:10.1186/1471-2105-9-559
21. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. *Вестник репродуктивного здоровья.* 2025;4(2):14-30 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Klinicheskie rekomendatsii "Ozhirenie" Minzdrava Rossii. Versia 2024 goda. *Vestnik reproduktivnogo zdorovia.* 2025;4(2):14-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/brh12763

22. Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., и др. Нарушения метаболизма кальция в отдаленном периоде после бариатрических операций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:27-32 [Mazurina NV, Ogneva NA, Troshina EA, et al. Narusheniia metabolizma kaltsiia v otdalennom periode posle bariatricheskikh operatsii. *Ekspperimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2013;12:27-32 (in Russian)]. EDN SZUUGZ
23. Smelt HJM, Pouwels S, Smulders JF, Hazebroek EJ. Patient adherence to multivitamin supplementation after bariatric surgery: a narrative review. *J Nutr Sci*. 2020;9:e46. DOI:10.1017/jns.2020.41
24. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(11):690-704. DOI:10.1038/s41575-019-0209-8
25. Romanov VA, Karasev IA, Klimenko NS, et al. Luminal and Tumor-Associated Gut Microbiome Features Linked to Precancerous Lesions Malignancy Risk: A Compositional Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5207. DOI:10.3390/cancers14215207
26. Lin H, Yu Y, Zhu L, et al. Implications of hydrogen sulfide in colorectal cancer: Mechanistic insights and diagnostic and therapeutic strategies. *Redox Biol*. 2023;59:102601. DOI:10.1016/j.redox.2023.102601
27. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-99. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.053
28. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017;106:171-81. DOI:10.1016/j.micpath.2016.02.005
29. Rivière A, Selak M, Lantin D, et al. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol*. 2016;7:979. DOI:10.3389/fmicb.2016.00979

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шестакова Екатерина Алексеевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: katiashestakova@mail.ru

Клименко Наталья Сергеевна – канд. биол. наук, биоинформатик ООО «Нобиа Технолджис»

Покровская Елена Владиславовна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Синеокая Мария Сергеевна – канд. мед. наук, бариатрический хирург ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Кошечкин Станислав Игоревич – канд. биол. наук, дир. по науке ООО «Нобиа Технолджис»

Одинцова Вера Евгеньевна – рук. отд. биоинформатики ООО «Нобиа Технолджис»

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

✉ **Ekaterina A. Shestakova** – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851

Natalia S. Klimenko – Cand. Sci. (Biol.), Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0001-9640-0102

Elena V. Pokrovskaya – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-5268-430X

Maria S. Sineokaya – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0009-0009-7343-687X

Stanislav I. Koshechkin – Cand. Sci. (Biol.), Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0002-7389-0476

Vera E. Odintsova – chief bioinformatician, Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0003-1897-4033

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Статья поступила в редакцию / Submitted: 04.10.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 01.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025

Медицинский профиль пациента с нарушением дыхания во сне

М.А. Будкова^{1,2}, П.М. Дахадаева¹, М.И. Музыкин^{1,3}, В.А. Бурлетова², К.О. Самсонова¹, А.А. Асламбекова¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Храп и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) являются распространенными проблемами, которые часто приводят пациентов на прием к ЛОР-врачу. Данное исследование посвящено оценке медицинского профиля сомнологических пациентов с учетом анатомических особенностей верхних дыхательных путей (ВДП), которые могут предрасполагать к развитию храпа и СОАС. В практике врачей-оториноларингологов пациенты с жалобами на храп встречаются часто во всех возрастных группах и требуют особого внимания в связи с риском развития ряда тяжелых жизнеугрожающих состояний, в особенности при проведении плановых оперативных вмешательств. Успешная диагностика и лечение этих состояний требуют тщательной оценки анатомических особенностей ВДП. В исследовании рассматриваются такие параметры, как комплексный оториноларингологический осмотр, определение индекса массы тела, анализ общей соматической патологии, анализ кардиореспираторного мониторинга сна и другие клинические показатели.

Цель. Провести комплексный анализ медицинского профиля пациентов с жалобами на храп и остановки дыхания во сне в клинической практике ЛОР-врача.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов с жалобами на храп, дневную сонливость и остановки дыхания во сне. Проведены анкетирование по опроснику STOP-BANG, определение ИМТ, анализ общей соматической патологии, комплексный оториноларингологический осмотр, кардиореспираторный мониторинг сна, осмотр стоматолога или челюстно-лицевого хирурга, аллерголога и терапевта.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 44±3 года. Выявлено преобладание среди обследуемых мужчин – 90% против 10% женщин. По данным анализа индекса массы тела установлено: предожирение – у 13 пациентов, ожирение 1-й степени – у 5 больных, 2-й степени – у 4, 3-й степени – у 3 обследованных. У 20% пациентов обнаружена гипертоническая болезнь, патология бронхолегочной системы – у 10% больных. Патология зубочелюстной системы выявлена у 4 (13,3%) больных. Среди заболеваний ЛОР-органов у 16% обследованных имелся хронический тонзиллит, у 6,6% – гипертрофия глоточной миндалины. У каждого 3-го пациента наблюдалась деформация перегородки носа, хронический верхнечелюстной синусит – у 3 (10%), аллергический ринит – у 6 (20%), вазомоторный ринит – у 8 (26%), полипозный риносинусит – у 3 (10%). Из анамнеза перенесены операции на ЛОР-органах: аденомотомии – 7 (23%) пациентов, увулопалатопластика с неудовлетворительным результатом – 4 (13%) больных, травмы носа отмечали 9 (30%) обследованных, тонзиллэктомии – 5 (16%), септопластика ранее выполнялась 2 (6,6%). Результаты анкетирования по опроснику STOP-BANG показали низкий риск СОАС у 22% пациентов, средний и высокий риск выявлены в равной степени у 39% обследованных. Респираторный мониторинг во сне выявил: у 16,7% пациентов – позиционно зависимый храп (в 40% случаев ассоциированный с ЛОР-патологией), у 60% – СОАС тяжелой степени (индекс апноэ–гипопноэ 56±8/ч) преимущественно вследствие ожирения или гипертрофии небных миндалин, потребовавший CPAP-терапии или хирургического лечения, у остальных – легкие/средние формы апноэ, скорректированные различными методами лечения.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют широкое распространение патологии ЛОР-органов и выраженное влияние коморбидной патологии у пациентов с жалобами на храп и подтверждают актуальность оценки состояния ВДП, а также подчеркивают необходимость комплексного обследования данной категории больных в рамках мультидисциплинарного подхода к лечению.

Ключевые слова: храп, респираторный мониторинг во сне, синдром обструктивного апноэ сна, остановки дыхания, хронический тонзиллит

Для цитирования: Будкова М.А., Дахадаева П.М., Музыкин М.И., Бурлетова В.А., Самсонова К.О., Асламбекова А.А. Медицинский профиль пациента с нарушением дыхания во сне. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):771–775. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203361

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Medical profile of a patient with obstructive sleep apnea

Marina A. Budkova^{1,2}, Patimat M. Dakhadaeva¹, Maxim I. Muzikin^{1,3}, Victoria A. Burletova², Kseniya O. Samsonova¹, Anzhela A. Aslambekova¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. Snoring and obstructive sleep apnea (OSA) are common problems that frequently bring patients to see an ENT physician. This study focuses on the structural characterization of patients with these complaints, analyzing the anatomical features of the upper airways that may predispose to the development of snoring and OSA. In the practice of otorhinolaryngologists, patients with snoring complaints constitute a significant proportion and require special attention due to the risk of developing a number of severe and life-threatening conditions, including during elective surgical interventions. Successful diagnosis and treatment of these conditions require a careful assessment of the anatomical features of the upper airways. The study considers such parameters as: comprehensive otorhinolaryngologic examination, determination of body mass index (BMI), analysis of general somatic pathology, analysis of cardio-respiratory sleep monitoring and other characteristics.

Aim. To conduct a comprehensive analysis of the structure of patients with complaints of snoring and respiratory arrest during sleep in the clinical practice of an ENT doctor.

Materials and methods. Thirty patients with complaints of snoring, daytime drowsiness, and sleep apnea were examined. A STOP-BANG questionnaire survey, BMI determination, analysis of general somatic pathology, comprehensive otorhinolaryngological examination, cardiorespiratory sleep monitoring, examination of a maxillofacial surgeon, allergist and therapist were conducted.

Results. The mean age of the patients was 44±3 years. The predominance of men among the surveyed subjects was revealed – 90%, against 10% of women. According to the analysis of BMI pre-obesity was found in 13 patients, grade 1 obesity – in 5 patients, grade 2 obesity – in 4 patients, and grade 3 obesity – in 3 examined patients. Hypertension was found in 20% of patients, and pathology of the bronchopulmonary system was found in 10% of patients. Pathology of the maxillary system was detected in 4 (13.3%) patients. Among the diseases of ENT organs, 16% of the examined

patients had chronic tonsillitis, 6.6% had hypertrophy of the pharyngeal tonsil. Every 3 patients had nasal septal deformity, chronic maxillary sinusitis in 3 (10%), allergic rhinitis in 6 (20%), vasomotor rhinitis in 8 (26%), and rhinosinusitis with nasal polyps – 3 (10%). History of operations on ENT organs: adenotomies – in 7 (23%) patients, uvulopalatoplasty – in 4 (13%) patients with an unsatisfactory result, injuries nose surgery was performed – in 9 (30%) patients, tonsillectomy – 5 (16%), septoplasty previously performed – 2 (6.6%). Survey: according to the STOP-BANG questionnaire, a low risk of OSA was found in 22% of patients, while an average risk and a high risk were detected equally in 39% of the examined patients. Respiratory monitoring during sleep revealed the following: 16.7% of patients had position-dependent snoring (associated with ENT pathology in 40% of cases), 60% had severe OSA (IGA 56±8/h), mainly due to obesity or hypertrophy of the palatine tonsils, which required CPAP therapy or surgical treatment, and the remaining patients had mild/moderate forms of apnea that were corrected using various treatment methods.

Conclusion. The results obtained in this study demonstrate the widespread pathology of ENT organs and a high comorbid background in patients with complaints of snoring and confirm the relevance of assessing the state of the upper respiratory tract by a ENT doctor, and also emphasize the need for a comprehensive examination of this category of patients within the framework of a multidisciplinary team.

Keywords: snoring, respiratory monitoring during sleep, obstructive sleep apnea syndrome, respiratory arrest, chronic tonsillitis

For citation: Budkovaia MA, Dakhadaeva PM, Muzikin MI, Burletova VA, Samsonova KO, Aslambekova AA. Medical profile of a patient with obstructive sleep apnea. *Consilium Medicum.* 2025;27(12):771–775. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203361

Введение

В настоящее время в России все большее внимание специалистов различных медицинских направлений сосредоточено на изучении нарушений дыхания во сне. В практике врачей-оториноларингологов пациенты с жалобами на храп встречаются часто во всех возрастных группах и требуют особого внимания в связи с риском развития ряда тяжелых жизнеугрожающих состояний, особенно при проведении плановых оперативных вмешательств.

Одним из таких респираторных нарушений во сне является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Данное патологическое состояние характеризуется повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей (ВДП), сопровождающимися гипоксемией, нарушением частоты сердечных сокращений, ночным возбуждением и фрагментированным сном [1–6]. К основным симптомам СОАС относят храп, остановку дыхания во сне, нарушение качества сна, дневную сонливость и снижение нейрокогнитивных функций [1, 4, 7–9].

Согласно ряду исследований храп отмечается у 1/3 взрослого населения, а среднее значение частоты выявления данного акустического феномена в популяции составляет 16,8% [3, 4]. В возрасте 30–35 лет храпят 40% мужчин и 20% женщин [4]. Среди храпящих людей СОАС страдают от 10 до 20%, а 3-я часть всех пациентов с СОАС имеют сопутствующие заболевания ЛОР-органов [10, 11]. Ожирение, возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, семейный анамнез, вредные привычки (алкоголизм, курение) определяются как факторы риска развития СОАС [1, 4, 12]. Достоверно известно, что риск развития СОАС имеет корреляцию с индексом массы тела (ИМТ): при увеличении данного показателя повышается риск развития СОАС. Это связано с сужением просвета ВДП из-за избытка жировой ткани и нарушением компенсаторных механизмов нервной регуляции ВДП [1, 2, 13, 14]. СОАС наблюдается у людей разного возраста, но с возрастом частота встречаемости этого заболевания имеет тенденцию к увеличению. Данное заболевание возникает чаще у пожилых людей, чем у людей среднего возраста. Лица мужского пола более подвержены данному заболеванию, а соотношение мужчин и женщин составляет 1,5:1, хотя причины такого неравенства до конца не изучены [2–4, 15].

Механизм развития храпа и обструкции ВДП является многофакторным и включает ряд причин, среди которых важное значение имеют изменения челюстно-лицевой области [16], нарушение функции мышц и иннервации ВДП, нарушение оттока лимфы и крови от шеи, различные патологические состояния со стороны ЛОР-органов и т.д. [2, 17]. Следствием обструкции являются временная гипоксия и гиперкапния, что приводит к усилению экскурсий грудной клетки с последующей вторичной активацией симпатической нервной системы, колебаниям артериального давления, учащению сердцебиения и многим другим патологическим состояниям [18–20]. Таким обра-

зом, СОАС влияет не только на дыхательную систему, но и на сердечно-сосудистую, центральную и вегетативную нервную систему [20]. СОАС ассоциируют с такими заболеваниями, как гипертония, аритмия, инсульт, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, и другой патологией, связанной с метаболическими нарушениями [16, 21–23]. Системность действия СОАС, а также его многофакторный механизм обуславливают вовлечение специалистов разного профиля для его изучения и лечения [24, 25]. В то же время, учитывая, что патогенетический механизм СОАС происходит на уровне ВДП, одну из ключевых ролей в диагностике и лечении играет врач-оториноларинголог [8, 11, 26–28].

Цель исследования – оценить медицинский профиль пациента с жалобами на храп и остановки дыхания во сне среди пациентов, обращающихся к врачу-оториноларингологу.

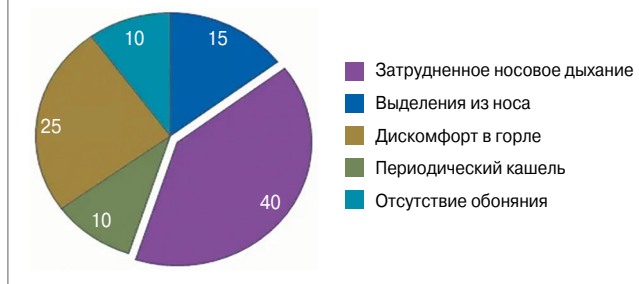
Материалы и методы

На базе клинично-диагностического центра ФГБУ СПб НИИ ЛОР проведено обследование 30 пациентов с жалобами на храп и/или дневную сонливость, а также остановки дыхания во сне со слов самих пациентов или их близких. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, без острых воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (ДП) и вне обострения хронической патологии респираторного тракта. Женщины на любых сроках беременности исключались из исследования. Пациентам проводилось анкетирование по опроснику STOP-BANG для выявления возможного риска наличия СОАС [29], определение ИМТ в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения от 2006 г. с использованием онлайн-калькулятора [30]. Особое внимание уделялось анализу сопутствующей соматической патологии у пациентов, данным хирургического анамнеза в отношении предшествующих оперативных вмешательств на ЛОР-органах. Объективные методы исследования включали: комплексный оториноларингологический осмотр с оценкой степени гипертрофии небных миндалин по M. Friedman и соавт. (2017 г.), трансназальную фиброларингоскопию с диагностической пробой Мюллера для оценки уровня обструкции ДП на уровне мягкого неба, спиральную компьютерную томографию околоносовых пазух, респираторный мониторинг во сне с использованием респираторного полиграфа «Снорлекс» для оценки степени тяжести СОАС по общепринятой классификации, предложенной Американской академией медицины сна, и расширенный анализ позиционного влияния на формирование респираторных нарушений [31, 32].

Дополнительно при наличии показаний обследуемым выполнялся осмотр стоматолога и/или челюстно-лицевого хирурга, аллерголога, невролога, терапевта и других смежных специалистов. Аналитический и статистический компоненты работы, построение таблиц и графиков осу-

Рис. 1. Наиболее частые симптомы патологии ЛОР-органов, встречавшиеся в группе исследования, %.

Fig. 1. The most common symptoms of ENT diseases reported in the study group.



ществлялись с помощью лицензионного программного обеспечения.

Результаты

Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет. Средний возраст – $44 \pm 0,7$ года, что свидетельствует о преобладании жалоб на храп и в ряде случаев на остановки дыхания во сне у лиц трудоспособного возраста. Среди пациентов преобладали мужчины, гендерное соотношение составило 9:1. Дополнительные жалобы, помимо храпа 90% (27 обследуемых), включали сопутствующие проблемы со стороны ЛОР-органов. Наиболее частыми симптомами выступали затруднение носового дыхания, усиливающееся во время сна, а также дискомфорт в горле в виде сухости или периодической боли (рис. 1).

По опроснику STOP-BANG низкий риск наличия СОАС установлен у 22% пациентов, средний и высокий риск – в равной степени у 39% обследованных.

При оценке ИМТ у 40% (12 больных) выявлена избыточная масса тела.

Средний ИМТ среди обследуемых составил $34 \pm 0,2$ кг/м², что соответствовало 1-й степени ожирения. При этом ожирение данной степени установлено у 16,6% (5 обследуемых), 2-й степени – у 10% (3 больных), ожирение 3-й степени зарегистрировано у 6,6% (2 пациента). Показатели, соответствующие нормальной массе тела, выявлены только у 23,3% пациентов.

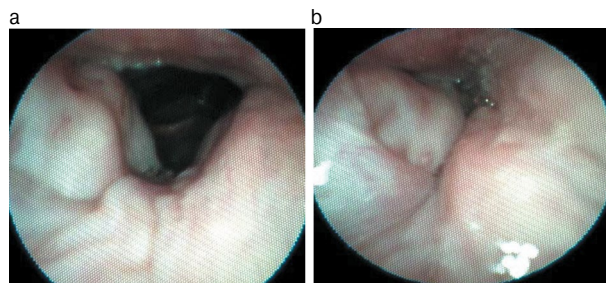
По данным хирургического анамнеза, ранее проведенные оперативные вмешательства на ЛОР-органах выполнены 27 больным. Из них аденотомии в детстве проведены 7 (23%) пациентам, а во взрослом возрасте двусторонняя тонзиллэктомия имела в анамнезе у 5 (16%). Следует отметить, что с целью коррекции храпа, но без выполнения предшествующего сомнологического обследования 4 (13%) пациентам ранее проводилась увулопалатофарингопластика с использованием различных техник и 2 (6,6%) обследуемым – септопластика. Однако из анамнеза эффект в отношении коррекции храпа либо носил непродолжительный эффект, составив в среднем 4–6 мес, либо совсем не наблюдался.

Сопутствующая соматическая патология у обследуемых включала гипертоническую болезнь – у 20% пациентов, хронический бронхит – у 6,6%, бронхиальную астму – у 3,3%, что потребовало привлечения к разработке дальнейшего плана ведения терапевта и пульмонолога соответственно. Среди патологии челюстно-лицевой области наиболее часто встречалась микро- и ретрогнатия (установлены у 20% пациентов). Вертикальные аномалии прикуса выявлены у 40% пациентов. У 80% пациентов в полости рта диагностированы кариес и его осложнения, что требовало предварительного лечения у стоматолога. Частичное отсутствие зубов наблюдалось у 70% пациентов.

При объективном обследовании пациентов со стороны ЛОР-органов на уровне полости носа и носоглотки выяв-

Рис. 2. Результаты трансназальной фиброларингоскопии с тяжелой степенью СОАС: а – до пробы Мюллера; б – формирование полного бокового коллапса ВДП во время выполнения пробы Мюллера за счет «целующихся небных миндалин».

Fig. 2. The results of transnasal fiberoptic laryngoscopy with severe obstructive sleep apnea: a – before the Muller test; b – a complete lateral collapse of the upper airways during the Muller test due to “kissing palatal tonsils”.



лены признаки аллергического ринита у 20% пациентов, вазомоторного ринита – у 26%, хронического полипозного риносинусита – у 10%, хронического верхнечелюстного риносинусита – у 10%, что потребовало во всех перечисленных случаях проведения компьютерной томографии околоносовых пазух для уточнения степени распространения полипозного процесса в синусах и последующего консервативного лечения как I этапа ведения.

Гипертрофия аденоидов 2-й степени по классификации А.Г. Лихачева (1956 г.) в сочетании с искривлением перегородки носа установлена у 2 (6%) пациентов. Последняя приводила к формированию в положении лежа на спине частичного переднезаднего сужения просвета ВДП на назофарингеальном уровне и требовала проведения планового оперативного лечения в объеме септопластики и аденотомии.

Нарушения проходимости ВДП у большинства пациентов диагностированы на уровне ротоглотки – 7 (23%) пациентов. При этом наиболее частой причиной являлась гипертрофия небных миндалин или формирование за счет коллапса структур мягкого неба. Следует отметить, что гипертрофия небных миндалин приводила к формированию полного бокового сужения у 2 пациентов с гипертрофией небных миндалин III и IV степени, а в остальных случаях отмечалось возникновение частичного бокового сужения просвета ВДП в положении лежа на спине (рис. 2, а, б).

Гипертрофия небного язычка с возникновением частичного переднезаднего коллапса на орофарингеальном уровне ВДП определялась у 4 (13%) пациентов. Полное концентрическое сужение на указанном уровне установлено у 8 (26%). На гипофарингеальном уровне частичное сужение просвета ВДП определялось у 1 (3%) пациента за счет омега-образного надгортанника. Многоуровневый частичный и полный коллапс установлен у 1 (3%) пациента.

По результатам респираторного мониторинга во сне неосложненный позиционно зависимый храп зарегистрирован у 5 (16,7%) пациентов. Последний сочетался у 2 обследованных с искривлением перегородки носа, гипертрофией аденоидов 2-й степени в сочетании с аллергическим ринитом у 1 пациента и у 2 больных – гипертрофией небного язычка с формированием переднезаднего сужения на орофарингеальном уровне.

Выявленные нарушения требовали комплексного обследования у аллерголога и проведения планового оперативного лечения в объеме септопластики с аденотомией и вазотомией нижних носовых раковин и одновременно назначения позиционной терапии, выполнения курса упражнений для укрепления мышц глотки в качестве I этапа лечения для нормализации функции носового дыхания и попытки укрепить мышцы глотки. Легкая степень СОАС

(индекс апноэ–гиппноэ – ИАГ 10,3 соб./ч) обнаружена у 3 обследованных на фоне ретрогнатии и частичного коллапса мышц мягкого неба на орофарингеальном уровне, что потребовало применения индивидуальных внутриротовых устройств для сна, а также позиционной терапии и проведения неинвазивной вентиляции легких в режиме СРАР (Continuous Positive Airway Pressure)-терапии длительно. Также данное лечение проведено 5 пациентам с гипертрофией небных миндалин III–IV степени, приводящей к полной обструкции ВДП, в качестве I этапа перед планируемой увулопалатофарингопластикой с двусторонней тонзиллэктомией. У 2 больных выявлена обструкция ДП на ларингеальном уровне за счет омега-образного надгортанника, что также стало основанием для проведения СРАР-терапии длительно. У 4 пациентов зафиксирован СОАС средней степени тяжести (ИАГ 23±4 соб./ч) за счет преимущественно концентрического сужения глотки на орофарингеальном и гипофарингеальном уровне, что потребовало в 2 случаях проведения терапия положительным давлением в ДП, а в двух других для стабилизации просвета ДП помимо позиционного лечения, коррекции массы тела использованы внутриротовые устройства на долгосрочной основе с положительным эффектом. Хирургическое лечение в объеме коррекции внутриносовых структур, выполненное у 11 больных, позволило восстановить носовое дыхание и повысить приверженность СРАР-терапии у 4 пациентов.

Заключение

При обращении пациентов к оториноларингологу с жалобами на храп практически у 50% обследуемых объективно регистрируется СОАС тяжелой степени и у 90% обследуемых имеется патология ЛОР-органов. Оценка общесоматического статуса показывает, что более 10% больных имеют избыточную массу тела и/или одну из степеней ожирения, а также гипертоническую болезнь. Наиболее частой причиной неудовлетворительных результатов в отношении коррекции храпа и СОАС при ринохирургических вмешательствах и проведении увулопалатофарингопластики является отсутствие предварительного комплексного обследования, включающего анализ динамических изменений просвета ДП во время сна, а также предварительного сомнологического обследования. Выбор оптимальной тактики лечения пациентов с жалобами на храп требует реализации работы в рамках мультидисциплинарного подхода для достижения хорошего функционального эффекта и профилактики осложнений.

Раскрытие конфликта 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. М.А. Будковская, П.М. Дахадаева, М.И. Музыкин – анализ литературных источников и написание текста; П.М. Дахадаева, К.О. Самсонова, В.А. Бурлетова, А.А. Асламбекова – редактирование статьи, поиск и обзор литературы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. М.А. Budkovaia, P.M. Dakhadaeva, M.I. Muzikin – analysis

of literary sources and writing the text; P.M. Dakhadaeva, K.O. Samsonova, V.A. Burlatova, A.A. Aslambekova – editing of the article, literature search and review.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

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

- Platon AL, Stelea CG, Boișteanu O, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome – A Literature Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(8):1459. DOI:10.3390/medicina59081459
- Lv R, Liu X, Zhang Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):218. DOI:10.1038/s41392-023-01496-3
- Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Петрова М.М. Синдром обструктивного апноэ/гиппноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016;140(1):91-7 [Aleksееva OV, Schneider NA, Demko IV, Petrova MM. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: criteria of severity, pathogenesis, clinical manifestations and diagnostic methods. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016;140(1):91-7 (in Russian)].
- Крючкова О.Н., Котолупова О.В., Кадыров Р.М., и др. Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем "просто храп". *Крымский терапевтический журнал*. 2019;3:45-9 [Kryuchkova ON, Kotolupova OV, Kadyrov RM, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: More than "Just snoring". *Crimean Therapeutic Journal*. 2019;3:45-9 (in Russian)].
- Kazemeini E, Van de Perck E, Dieltjens M, et al. Critical to Know Pcrit: A Review on Pharyngeal Critical Closing Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurol*. 2022;13:775709. DOI:10.3389/fneur.2022.775709
- Комаров М.В., Потапова П.Д. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна в оториноларингологии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(2):59-62 [Komarov MV, Potarova PD. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in otorhinolaryngology. *RMZH. Medical Review*. 2019;3(2):59-62 (in Russian)].
- Bosi M, De Vito A, Gobbi R, et al. The importance of obstructive sleep apnoea and hypopnea pathophysiology for customized therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1251-61. DOI:10.1007/s00405-016-4223-y
- Апостоледи К.Г., Савчук О.В., Золотухин С.Ю., Добриков Е.А. Роль оториноларинголога в решении проблемы синдрома обструктивного апноэ сна и значение эндоскопии верхних дыхательных путей в диагностике этой патологии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021;16(1):158-62 [Apostolidi KG, Savchuk OV, Zolotukhin SYu, Dobrikov EA. The role of an otorhinolaryngologist in solving the problem of obstructive sleep apnea syndrome and the importance of upper respiratory tract endoscopy in the diagnosis of this pathology. *Bulletin of the National Medico-Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2021;16(1):158-62 (in Russian)]. DOI:10.25881/BPNMSC.2021.79.39.030
- Mohammadieh A, Sutherland K, Cistulli PA. Sleep disordered breathing: management update. *Intern Med J*. 2017;47(11):1241-7. DOI:10.1111/imj.13606
- Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *The Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7-12. DOI:10.1002/kjm2.12130
- Свиштукин В.М. Роль врача-оториноларинголога в решении проблемы храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):41-2 [Svistushkin VM. The role of an otorhinolaryngologist in solving the problem of snoring and obstructive sleep apnea. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):41-2 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.10.41-42
- Тишкевич Е.С., Колядич Ж.В. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ во сне. Оториноларингология. *Восточная Европа*. 2020;10(2):96-102 [Tishkevich ES, Kolyadich ZhV. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2020;10(2):96-102 (in Russian)]. DOI:10.34883/Pl.2020.2.2.001
- Лицишин Д.Н., Жогло А.О., Макарова И.В. Особенности течения гипертонической болезни у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ во сне. *Известия Российской военной-медицинской академии*. 2019;38(S1-3):9-11 [Lishchishin DN, Zhoglo AO, Makarova IV. Features of the course of hypertension in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Izvestia Russian Military Medical Academy*. 2019;38(S1-3):9-11 (in Russian)].

14. Tai JE, Phillips CL, Yee BJ, Grunstein RR. Obstructive sleep apnoea in obesity: A review. *Clin Obes*. 2024;14(3):e12651. DOI:10.1111/cob.12651
15. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. *Australian family physician*. 2017;46(7):46-3. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/july/obstructive-sleep-apnoea-and-obesity/> Accessed: 20.03.2025.
16. Ильясов Д.М., Юркевич Е.В., Музыкин М.И., и др. Патфизиологические механизмы развития верхнечелюстного синусита при субантральной аугментации. *Российский вестник дентальной имплантологии*. 2023;1(59):39-47 [Ilyasov DM, Yurkevich EV, Muzykin MI, et al. Pathophysiological mechanisms of development of maxillary sinusitis in subantral augmentation. *Russian Bulletin of Dental Implantology*. 2023;1(59):39-47 (in Russian)].
17. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15015. DOI:10.1038/nrdp.2015.15
18. Зайкина Н.Л., Колядич Ж.В., Семеник Т.А., и др. Механизм длительной остановки дыхания во сне у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2016;6(1):40-6 [Zaikina NL, Kolyadich TA, Semenik TA, et al. Mechanism of prolonged sleep-induced respiratory arrest in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2016;6(1):40-6 (in Russian)].
19. Whyte A, Gibson D. Adult obstructive sleep apnoea: Pathogenesis, importance, diagnosis and imaging. *J Med Imag Radiat Oncol*. 2020;64(1):52-66. DOI:10.1111/1754-9485.12978
20. Malhotra A, Orr JE, Owens RL. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):397-403. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00051-X
21. Полонский Е.Л. Синдром обструктивного апноэ сна – фактор развития атеросклероза сонных артерий и церебральной микроангиопатии. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;5:90 [Polonsky EL. Obstructive sleep apnea syndrome – a factor in the development of carotid artery atherosclerosis and cerebral microangiopathy. *Modern problems of science and education*. 2024;5:90 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.33709
22. Randerath W, Bonsignore MR, Herkenrath S. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):180114. DOI:10.1183/16000617.01114-2018
23. Михайлова О.О., Гогберидзе К.О., Елфимова Е.М., и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. *Системные гипертензии*. 2022;19(3):41-7 [Mikhailova OO, Gogiberidze KO, Elfmova EM. Uncontrolled arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome: a comprehensive approach to treatment. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):41-7 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-3-41-47
24. Колядич Ж.В., Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна: взгляд оториноларинголога и сомнолога. *Терапия*. 2016;1(5):42-50 [Kolyadich JV, Kalinkin AL. The syndrome of obstructive sleep apnea: the view of an otorhinolaryngologist and somnologist. *Therapy*. 2016;1(5):42-50 (in Russian)].
25. Сурикова Н.А., Глухова А.С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы. *Cardio-Somatika*. 2023;14(1):67-76 [Surikova NA, Glukhova AS. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(1):67-76 (in Russian)]. DOI:10.17816/CS321374
26. Будковская М.А., Корнеев А.А., Артемьева Е.С. Место объективной диагностики нарушений функции носового дыхания при планировании ринохирургических вмешательств. *Голова и шея*. 2020;8(52):83 [Budkovaia MA, Korneev AA, Artemyeva ES. The place of objective diagnosis of disorders of nasal respiration function in planning rhinosurgical interventions. *Head and Neck*. 2020;8(52):83 (in Russian)].
27. Будковская М.А., Туриева В.В. Место оториноларинголога при обследовании и выборе тактики лечения сложных пациентов с нарушением дыхания во сне. *Терапия*. 2023;7(7):69 [Budkovaia MA, Turieva VV. The place of an otorhinolaryngologist in the examination and choice of treatment tactics for complex patients with sleep breathing disorders. *Therapy*. 2023;7(7):69 (in Russian)].
28. Рязанцев С.В., Будковская М.А., Реброва С.А. Аллергический ринит: комплексный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2023;17(19):106112 [Ryazantsev SV, Budkova MA, Rebrova SA. Allergic rhinitis: a comprehensive view of the problem. *Medical Council*. 2023;17(19):106-12 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-397
29. Chung F, Abdullah HR, Liao P. A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016;149(3):631-8. DOI:10.1378/chest.15-0903
30. Индекс массы тела. Министерство здравоохранения Нижегородской области. Режим доступа: <https://zdrav-nnov.ru/grazhdanam/kalkulyator-zdorovya/indeks-massy-tela/> Ссылка активна на 20.03.2025 [Body mass index. Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region. Available at: <https://zdrav-nnov.ru/grazhdanam/kalkulyator-zdorovya/indeks-massy-tela/> Accessed: 20.03.2025 (in Russian)].
31. International Classification of Sleep Disorders, 3-rd ed. *American Academy of Sleep Medicine*. 2015;73(6):916-23.
32. Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman staging system for obstructive sleep apnea. *Sleep-Related Breathing Disorders*. 80: Karger Publishers, 2017; p. 41-8.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Будковская Марина Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР, ассистент каф. оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: marina-laptijova@yandex.ru

Дахадаева Патимат Махачевна – клин. ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Музыкин Максим Игоревич – д-р мед. наук, доц., проф. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, преподаватель каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Бурлетова Виктория Алексеевна – ассистент каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ. SPIN-код: 8199-9956

Самсонова Ксения Олеговна – клин. ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Асламбекова Анжела Анваровна – клин. ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР

✉ **Marina A. Budkovaia** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg State University. E-mail: marina-laptijova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0219-1413

Patimat M. Dakhadaeva – clinical resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0009-0002-6701-6157

Maxim I. Muzikin – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-1941-7909

Victoria A. Burletova – assistant of professor, Saint Petersburg State University. ORCID: 0009-0005-5300-5141

Kseniya O. Samsonova – clinical resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0009-0000-7643-4209

Anzhela A. Aslambekova – clinical resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0009-0008-8340-9237

Статья поступила в редакцию / Submitted: 04.07.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 01.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025

Макрофаги в коже: роль в физиологических процессах и в ответе на косметологические процедуры

Л.В. Кирсанова^{✉1-3}, Е.Р. Аравийская^{1,2}, М.Г. Рыбакова¹, Е.В. Соколовский¹, А.И. Богатенков²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Клиника косметологии Candela, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Макрофаги представляют собой гетерогенную популяцию иммунных клеток, происходящих преимущественно из костномозговых моноцитов и эмбриональных предшественников эритромиелоидных прогениторов желточного мешка, способных менять фенотип и функции в зависимости от микроокружения. В статье представлен обзор современных сведений о происхождении, строении и функции макрофагов дермы, включая исторические данные о первых наблюдениях И.А.Э. Гезе (1777), подтвержденных В.Ф. фон Гляйхен-Руссвурмом, термина Fresszellen К. Клауса и фагоцитарной теории И.И. Мечникова (1882–1884 гг.) до M1/M2-дихотомии Mills и соавт. (начало 2000-х гг.). Обобщены литературные данные о моноцитарно-макрофагальной системе человека как в норме, так и при патологических состояниях, с учетом гетерогенности моноцитов классических как предшественников тканевых макрофагов, неклассических для эндотелиального гомеостаза, промежуточных и органоспецифических макрофагов клетки Лангерганса в эпидермисе, микроглии центральной нервной системы, клетки Купфера печени. Приведены данные о различных фенотипах макрофагов от провоспалительных M1 с гликолитическим метаболизмом и индуцируемой синтазой оксида азота до репаративных M2 с митохондриальным дыханием и аргиназой-1, их участии в иммунном надзоре, защите кожи, регенерации, ангиогенезе и ремоделировании тканей. Представлен анализ роли макрофагов в ответе на косметологические процедуры – аблятивные и неаблятивные лазеры 10 600 и 1550 нм, микроигльчатый RF, SMAS-лифтинг, инъекции полимолочной кислоты, гидроксиапатита кальция, роли клеток Лангерганса в ответе на внешние стимулы ультрафиолетового облучения, косметики и др., роли макрофагов в развитии фиброза (M₁-инициация, M_{2a}-пролиферация, M_{2c}-разрешение, SPP1+ с CXCL4 от тромбоцитов, PRP-гипотеза), регуляции популяции адипоцитов в дермально ассоциированной жировой ткани dWAT, элиминации биоматериалов. Уделено внимание резидентным макрофагам дермы, расположенным периваскулярно и периневрально в сосочковом и сетчатом слоях, их способности к пролиферации in situ для поддержания гомеостаза, синтеза ферментов коллагеназы, эластазы, гиалуронидазы и цитокинов, регулирующих функции клеток дермы и эпидермиса.

Ключевые слова: макрофаги, моноциты, дермально ассоциированная жировая ткань, клетки Лангерганса, фагоцитоз, гигантские клетки инородного тела, фиброз кожи

Для цитирования: Кирсанова Л.В., Аравийская Е.Р., Рыбакова М.Г., Соколовский Е.В., Богатенков А.И. Макрофаги в коже: роль в физиологических процессах и в ответе на косметологические процедуры. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):776–782. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203433

REVIEW

Macrophages in the skin: role in physiological processes and in response to cosmetic procedures. A review

Lesia V. Kirsanova^{✉1-3}, Elena R. Araviiskaia^{1,2}, Margarita G. Rybakova¹, Evgeny V. Sokolovskiy¹, Alexey I. Bogatenkov²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Galaxy Beauty Institute, Saint Petersburg, Russian Federation;

³Candela Cosmetology Clinic, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Macrophages are a heterogeneous population of immune cells derived primarily from bone marrow monocytes and embryonic yolk sac erythromyeloid progenitors, capable of altering their phenotype and functions depending on the microenvironment. This article presents a review of current knowledge on the origin, structure, and function of dermal macrophages, including historical data from the first observations by I.A.E. Goeze (1777), confirmed by W.F. von Gleichen-Russwurm, the term "Fresszellen" by K. Klaus, and the phagocytic theory of I.I. Mechnikov (1882–1884) to the M1/M2 dichotomy of Mills et al. (early 2000s). This paper summarizes literature data on the human monocyte-macrophage system in both normal and pathological conditions, taking into account the heterogeneity of classical monocytes as precursors of tissue macrophages, non-classical monocytes for endothelial homeostasis, intermediate and organ-specific macrophages (Langerhans cells in the epidermis, microglia in the central nervous system, and Kupffer cells in the liver). Data are presented on various macrophage phenotypes, from proinflammatory M1 with glycolytic metabolism and inducible nitric oxide synthase to reparative M2 with mitochondrial respiration and arginase-1, and their involvement in immune surveillance, skin protection, regeneration, angiogenesis, and tissue remodeling. The article presents an analysis of the role of macrophages in response to cosmetic procedures: ablative and non-ablative lasers 10600 and 1550 nm, microneedle RF, SMAS-lifting, injections of polylactic acid, calcium hydroxyapatite, the role of Langerhans cells in response to external stimuli of ultraviolet radiation, cosmetics, etc., the role of macrophages in the development of fibrosis M₁-initiation, M_{2a}-proliferation, M_{2c}-resolution, SPP1+ with CXCL4 from platelets, PRP-hypothesis, regulation of the adipocyte population in dermal-associated adipose tissue dWAT, elimination of biomaterials. Attention is paid to resident dermal macrophages located perivascularly and perineurally in the papillary and reticular layers, their ability to proliferate in situ to maintain homeostasis, the synthesis of collagenase enzymes, elastase, hyaluronidase and cytokines that regulate the functions of dermal and epidermal cells.

Keywords: macrophages, monocytes, dermal white adipose tissue, Langerhans cells, phagocytosis, foreign body giant cell, skin fibrosis

For citation: Kirsanova LV, Araviiskaia ER, Rybakova MG, Sokolovskiy EV, Bogatenkov AI. Macrophages in the skin: role in physiological processes and in response to cosmetic procedures. A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):776–782. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203433

Введение

В последнее десятилетие изучение макрофагов в коже привлекает особое внимание специалистов не только в области патологической анатомии и патологической физио-

логии, но и дерматологии/косметологии. Роль этих клеток важна для понимания многих физиологических процессов в коже, а также ответа на ряд традиционных и инновационных косметологических вмешательств.

История вопроса

Первое упоминание о макрофагах как о клетках, способных к поглощению инородных частиц или других клеток, принадлежит немецкому ученому Иоханну Аугусту Эфрайму Гезе (Johann August Ephraim Goeze) (1777 г.). Его наблюдение подтвердил двумя годами позже немецкий биолог Вильгельм Фридрих фон Гляйхен-Руссвурм (Friederich Wilhelm von Gleichen-Russworm) [1]. Впоследствии австрийский исследователь Карл Клаус (Carl Claus) ввел термин Fresszellen (от нем. «поедающие клетки») [2]. В 1882–1884 гг. выдающийся русский ученый, биолог и патолог, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников создал знаменитую фагоцитарную теорию иммунитета. Согласно этой теории макро- и микрофаги способны элиминировать токсины, инфекционные агенты и тканевый детрит, распознавать антигены, а также секретировать ферменты и биологически активные вещества [2, 3].

Макрофаги: современное представление о происхождении и функция

Известно, что макрофаги происходят из моноцитов (агранулоцитов), имеющих костномозговое происхождение. Моноциты в совокупности с макрофагами образуют единую моноцитарно-макрофагальную систему, или систему мононуклеарных фагоцитов. Они попадают в кровеносное русло и током крови разносятся по различным органам и тканям, где под влиянием микроокружения и стимулирующих факторов превращаются в различные виды макрофагов: макрофаги соединительной ткани (гистиоциты), а также органоспецифические макрофаги – клетки Купфера печени, альвеолярные макрофаги легкого, макрофаги костного мозга, селезенки, тимуса, лимфатических узлов, полостей тела (перитонеальные, плевральные, перикардиальные), центральной нервной системы (микроглия), остеокласты [4]. Макрофаги присутствуют практически в каждом органе тела. Они колонизируют ткани, образуя самоподдерживающиеся популяции, выполняющие специфические для каждой ткани функции [2, 4]. В частности, макрофаги в эпидермисе, или клетки Лангерганса, выполняют важные функции фагоцитоза, процессинг антигенов и антиген-презентацию [2, 4, 5].

В настоящее время благодаря современным методам исследования появились новые сведения о происхождении макрофагов в различных органах и тканях. В частности, показано, что самые многочисленные популяции органных макрофагов, микроглия и клетки Купфера, практически не зависят от костномозгового кроветворения, их источник – эритромиелоидные предшественники стенки желточного мешка. Учеными подтверждено также, что моноцитарная стадия присутствует в развитии практически всех макрофагов, за исключением микроглиальных [6]. Также есть указание на то, что унипотентная колониеобразующая клетка-предшественник моноцитов может локализоваться не только в красном костном мозге, но и в селезенке [2, 6].

Установлено, что моноциты периферической крови представляют гетерогенную популяцию клеток. В ходе современных исследований выделено 3 субпопуляции: классические, неклассические и промежуточные моноциты. Классические моноциты – истинные предшественники тканевых макрофагов, могут мигрировать в ткани как из кровеносного русла, так и из селезенки. Неклассические моноциты в условиях нормы не мигрируют из сосудов, а регулируют гомеостаз эндотелия. При появлении в тканях очага воспаления они мигрируют в эту зону, но не дифференцируются в макрофаги [2, 6, 7].

Ключевые гомеостатические функции моноцитов в значительной мере связаны с их превращением в макрофаги после миграции из сосудов в ткани, хотя частично они могут реализовываться и самими моноцитами еще до

этого превращения. К ним относятся участие в развитии воспалительных и пролиферативных заболеваний (сахарный диабет, рак, атеросклероз и др.), антиген-презентация, фагоцитоз патогенов, дефектных и погибших клеток, обеспечение метаболической переработки и реутилизации продуктов их распада (например, железа гемоглобина разрушенных эритроцитов), секреция различных веществ, регулирующих состояние межклеточного вещества (лизосомальные протеазы, коллагеназы, эластазы, активатор плазминогена и др.), функциональную активность и пролиферацию клеток других типов (за счет секреции цитокинов-моноклинов) [2, 3, 8].

Однако макрофаги способны как стимулировать воспаление, так и приводить к его разрешению. В начале 2000-х годов в попытке классифицировать фенотип и функциональную активность макрофагов С. Mills и соавт. по аналогии с Th₁/Th₂-иммунным ответом сформулировали M₁/M₂-парадигму активации макрофагов, или M₁/M₂-дихотомию [9]. В соответствии с M₁/M₂-дихотомией макрофаги разделены на M₁ (провоспалительный, классически активированный макрофаг) и M₂ (противовоспалительный, ранозаживляющий или репаративный) типы [9, 10]. Провоспалительные свойства макрофагов активируются при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (Pathogen-associated molecular pattern – PAMP) микроорганизмов, что приводит к активации синтеза и выделению провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α, интерлейкины (ИЛ)-1β, ИЛ-6, а также повышению экспрессии CD86 (мембранный белок), ответственного за антиген-презентацию. При этом классически активированные провоспалительные (M₁) макрофаги генерируются посредством стимуляции Toll-подобных рецепторов агонистами, такими как липополисахариды микроорганизмов, и/или цитокинами, такими как интерферон γ [9–12].

Макрофаги типа M₁ характеризуются гликолитическим метаболизмом, экспрессией индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и выработкой провоспалительных цитокинов [13]. M₁-индуцированный оксид азота (NO) считают антимикробным за счет подавления электронно-транспортной сети в бактериях [14–16]. Развитие такой воспалительной реакции способствует рекрутированию большего количества макрофагов и лейкоцитов [16]. Однако она негативно влияет на репаративные процессы в области повреждения, в связи с этим необходима альтернативная активация макрофагов и приобретение противовоспалительного фенотипа [14, 16].

Макрофаги M₂-фенотипа играют важную роль в разрешении воспаления и стимуляции репаративных процессов и могут индуцироваться под действием различных факторов – ИЛ-4, 13, иммуносупрессивных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β – TGF-β), иммунных комплексов, а также ряда гормонов (например, дексаметазона) и витаминов [17]. В частности, витамин D₃ обладает потенциалом для подавления воспалительных реакций, стимуляции выработки антимикробного пептида и улучшения барьерных свойств кожи [18]. В связи с этим возникает вопрос о важности учета уровня витамина D₃ у лиц в постпроцедурном периоде в косметологии.

Макрофаги M₂ характеризуются повышенным митохондриальным дыханием и высокой экспрессией аргиназы-1, что указывает на их провоспалительный потенциал [17, 19]. Эти клетки способствуют реакциям Т-хелперных клеток 2-го типа (Th₂) и разрешению воспаления [16, 20]. Дальнейшее изучение этой субпопуляции также показало ее гетерогенность. Выделены M_{2a}-, M_{2b}- и M_{2c}-разновидности – в зависимости от факторов активации, уровня экспрессии CD163, CD206 (поверхностные белки-рецепторы на клетках иммунной системы, особенно на макрофагах M₂) и секреции ИЛ-10 [17, 21]. По мне-

нию профессоров А.В. Ельчанинова и Т.Х. Фатхудинова, M₁/M₂-парадигма – крайне упрощенная модель для описания функциональных типов макрофагов. Авторы предлагают использовать для обозначения фенотипа макрофагов применяемый фактор их активации или маркер, используемый для выявления макрофагов, как ранее предложено Р. Murray и соавт. (2014 г.) [2, 13].

К тканевым макрофагам относят также клетки Лангерганса, находящиеся в базальном слое эпидермиса [5, 22]. Они уникальны тем, что, как резидентные макрофаги, способны мигрировать в регионарные лимфатические узлы, что сближает их функцию с дендритными клетками. Это подтверждается экспрессией у резидентных клеток Лангерганса транскрипционных факторов, свойственных классическим дендритным клеткам, например Zbtb46 и Maib [23].

Формирование клеток Лангерганса происходит преимущественно из фетальных моноцитов, происходящих из кроветворных клеток желточного мешка, которые колонизируют печень, в то время как более ранние гемопоэтические клетки желточного мешка вносят лишь небольшой вклад в этот пул макрофагов эпидермиса [2]. Клетки Лангерганса активно взаимодействуют с кератиноцитами, продуцирующими ИЛ-34 и TGF-β, представляющими их микроокружение или макрофагальную нишу [2, 22, 23].

При воспалительных процессах в коже наблюдается динамика численности клеток Лангерганса, сходящая с резидентными макрофагами в других органах. Первоначально регистрируется уменьшение числа эпидермальных макрофагов, что связано с их миграцией в лимфатические узлы, но в то же время нельзя исключать их гибель в ходе так называемого защитного суицида, который наблюдается и в других органах [8, 23, 24]. Далее следует две волны увеличения численности макрофагов эпидермиса: первая вызвана миграцией моноцитов во время развертывающейся воспалительной реакции, которые дифференцируются в лангергансоподобные клетки, не зависящие от TGF-β-сигналинга и активности Id2 (inhibitor of differentiation 2 – ингибитор дифференцировки 2), вторая происходит за счет предшественников костномозгового происхождения, чья дифференцировка критично зависит от указанных факторов [24, 25]. Эпидермальные макрофаги острой фазы воспаления недолго остаются в эпидермисе и быстро мигрируют в дренирующие кожу лимфатические узлы. Дифференцировка моноцитов в эпидермальные макрофаги зависит не только от активности TGF-β, но и от лимфопоэтина, секретлируемого кератиноцитами [26].

Современные методы single-cell RNA-секвенирования (одноклеточного РНК-секвенирования) выявили, что среди отростчатых клеток эпидермиса, ранее считавшихся единой популяцией клеток Лангерганса, на самом деле существует субпопуляция дендритных клеток, способных мигрировать в лимфатические узлы, в то время как клетки Лангерганса преимущественно осуществляют иммуносупрессивное воздействие локально в эпидермисе. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения субпопуляционной гетерогенности макрофагов и дендритных клеток эпидермиса [2, 22].

Роль клеток Лангерганса в ответе кожи на воздействие УФ-лучей

Клетки Лангерганса играют различную роль в фотобиологии, более всего сообщается об их роли для разрешения ультрафиолетового УФ-В-индуцированного кожного воспаления [27]. Воздействие УФ-излучения изменяет морфологию и функцию эпидермальных клеток Лангерганса, что может вызывать кожные иммуносупрессивные реакции. Недавние исследования предположили, что клетки Лангерганса служат иммунорегуляторными клетками

при подавлении иммунитета, вызванного УФ-излучением. В исследовании К. Taguchi и соавт. показано, что облучение NB-UVB (Narrowband Ultraviolet B – узкополосное ультрафиолетовое излучение В-диапазона) индуцировало миграцию клеток Лангерганса из эпидермиса в регионарные лимфатические узлы в зависимости от дозы облучения и времени экспозиции. Эксперименты на мышах подтвердили, что для подавления иммунитета, вызванного NB-UVB, необходимы эпидермальные клетки Лангерганса, а не дермальные дендритные клетки Lang+. Эти результаты свидетельствуют о том, что клетки Лангерганса играют важную иммунорегуляторную роль в подавлении иммунитета, вызванном NB-UVB-излучением, а также в ответе на фототерапию NB-UVB [5].

Роль макрофагов в развитии фиброза

Ожидаемый и запрограммированный исход большинства инвазивных косметологических процедур – фиброз в дерме и нередко в гиподерме, обуславливающий финальный эстетический результат. К таким процедурам можно отнести и аппаратные (например, микросфокусированный ультразвуковой СМАС-лифтинг, микроигльчатый RF и др.), и инъекционные процедуры (например, использование прямых коллагенстимулирующих препаратов – полимолочной кислоты, гидроксипатита кальция и др.). Основная цель перечисленных процедур – достичь плотности кожи за счет умеренного фиброза, улучшить тургор ткани и, как следствие, лифтинг и уменьшение выраженности морщин кожи.

Фиброз кожи – это патологический процесс, характеризующийся избыточным накоплением коллагена и других компонентов межклеточного матрикса (МКМ) в дерме, что приводит к структурному изменению кожи, ее уплотнению и утолщению с изменением архитектоники и функциональных свойств [28]. Ключевым клеточным модератором фиброза считаются коллаген-продуцирующие миофибробласты [29].

Отличительные признаки фиброза кожи – повышенный синтез коллагена, повышенное отложение белков МКМ и повышенная пролиферация фибробластов [30, 31]. Этот процесс – характерное проявление нескольких кожных патологий, включая склеродермию, келоидные и гипертрофические рубцы, хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» и системный нефрогенный фиброз, индуцированный гадолинием [31, 32]. Существует ряд ключевых типов клеток, факторов роста и цитокинов, участвующих в патогенезе фиброза [31, 33]. Распространенные причины фиброза кожи включают хроническое повреждение, инфекционный процесс и воспаление, что приводит к нарушению функции эндотелиальных клеток сосудов [30]. В свою очередь, пораженные эндотелиальные клетки продуцируют цитокины для привлечения и активации нейтрофилов, макрофагов, Т и В-лимфоцитов к месту повреждения, которые продуцируют профибротические факторы роста, такие как TGF-β, фактор роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor – CTGF) и тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor – PDGF) [30, 33]. TGF-β считают наиболее важным цитокином, способствующим фиброзу кожи. TGF-β, CTGF и PDGF вызывают активацию и пролиферацию фибробластов и запускают дифференцировку фибробластов в миофибробласты, что дополнительно способствует усиленной пролиферации и отложению МКМ, наблюдаемых при фиброзе кожи. Кроме того, миофибробласты экспрессируют α-SMA, белок цитоскелета, который вызывает их сокращение [28–30].

Текущие исследования обновили роль многочисленных молекулярных механизмов в регуляции каждой фазы регенерации ран (фаза воспаления, пролиферации и ремоделирования) [28, 31]. Получены важные сведения о регу-

ляторной роли макрофагов в отношении фибротического процесса. Предполагают, что макрофаги M_1 принимают участие в инициации фиброза, продуцируя такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли α и ИЛ-6. Они могут в дальнейшем препятствовать нормальной регенерации на более поздних стадиях формирования фиброза. В частности, показано, что в краях хронически незаживающих ран преобладали именно M_1 -макрофаги, поддерживающие воспаление [28, 29, 31, 32, 34]. Напротив, переключение M_1 -фенотипа на M_{2a} ассоциировалось со снижением провоспалительной активности и переходом в стадию пролиферации, характеризующуюся активацией миофибробластов и активным отложением компонентов МКМ [9, 17]. Именно M_{2a} -макрофаги синтезировали цитокины, в частности ИЛ-4, которые на более поздних стадиях фиброза обеспечивали пролиферативную и синтетическую активность фибробластов. Кроме того, макрофаги с фенотипом M_{2c} характеризовались высоким уровнем продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), матричных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases – MMPs) и индексом соотношения MMP-9/TIMP-1, которые играют важную роль на стадии разрешения фиброза. Указанные данные могут свидетельствовать об участии макрофагов с различной направленностью дифференцировки на разных этапах формирования фиброза [9, 17, 31, 34, 35].

Недавно в тканях после повреждения, в том числе на фоне фиброза, идентифицирована субпопуляция высокопролиферативных или профибротических макрофагов (SPP1+) [36]. К. Hoefft и соавт. показали, что хемокин CXCL4 необходим для их активации и миграции. Авторы убедительно продемонстрировали, что тромбоциты – наиболее распространенный источник CXCL4 *in vivo* и что они способны контролировать активацию профибротических макрофагов посредством этого хемокина [36]. Здесь уместно предположить, что косметологическая процедура введения плазмы, богатой тромбоцитами, может влиять на выраженность фиброза. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

При выполнении некоторых косметологических процедур, в большей степени речь идет об агрессивных аппаратных методиках с «отрицательной» стимуляцией, уместно подчеркнуть важность регуляции воспалительного процесса, дифференцированного подхода и других факторов. В связи с изложенным возникает вопрос – всегда ли надо сохранять воспаление? В таких процедурах, как микросфокусированный ультразвуковой СМАС-лифтинг и микроигльчатый RF, воспаление необходимо для получения всех этапов регенерации ткани с последующим неоколлагенозом и улучшением тургора кожи. В таком контексте нет необходимости ускорять заживление, так как ткани получают умеренный прогрев, и по большей части на уровне ниже сетчатого слоя дермы от 4 до 1 мм (при адекватно используемых параметрах). В случае аблятивной и неаблятивной лазерной дермабразии 10 600 и 1550 нм, когда основной прогрев проходит на уровне сосочкового и сетчатого слоев дермы, существуют риски затянувшегося воспаления и, как следствие, вторичной гиперпигментации. Наш клинический опыт показывает, что в группу риска попадают пациенты с фототипом III и выше, наличием дисхромии и гиперпигментации в области обработки, при использовании высоких параметров лазера и др. В таких ситуациях рассматривают варианты более прицельной противовоспалительной терапии (топические/системные глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, системные антигистаминные препараты II поколения, системные нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Таким образом, в настоящее время получено множество данных о высокой пластичности макрофагов, о чем свиде-

тельствует крайняя гетерогенность их популяций как по иммунофенотипу, так и по функциональным показателям. Результаты исследований ясно демонстрируют наличие непрерывного фенотипического континуума тканевых макрофагов.

Роль макрофагов в регуляции популяции адипоцитов

Считается, что жировые стволовые клетки из белой жировой ткани (БЖТ) составляют основную популяцию стволовых клеток, способствующих подкожной регенерации и играющих существенную роль в эпителизации, у которых при возрастных изменениях снижается жизнеспособность и пролиферация [37]. Под сетчатым слоем дермы, непосредственно в подкожной жировой клетчатке (ПЖК), выявлены предшественники фибробластов с адипогенным потенциалом dWAT (dermal white adipose tissue – дермально-ассоциированная жировая ткань), дающие начало адипоцитам ПЖК, которые проявляют ряд отличительных свойств по сравнению с адипоцитами БЖТ другой локализации в организме [38]. У людей dWAT сосредоточен вокруг стержней волос, волосяных фолликулов, сальных желез, образуя характерную конусообразную геометрическую структуру. Каждый дермальный конус состоит из двух частей, верхняя часть расположена в дерме, а нижняя часть (называемая жировой верхушкой) охватывает дерму и проникает в sWAT (subdermal white adipose tissue – подкожная БЖТ). Таким образом, дермальные адипоциты, с одной стороны, сильно отличаются от обычных жировых клеток в sWAT. С другой стороны, эти клетки ведут себя как «химеры», так как могут обладать различными фенотипическими признаками и быстро трансформироваться в другие клеточные типы. Кроме того, учитывая основные свойства dWAT – заживление ран, значимость для полноценного цикла развития волос, участие в процессах старения кожи, большая роль в развитии фиброза кожи и образовании рубцов, регуляция температуры кожи, образование первой «линии обороны» против кожной инфекции, – необходимо использовать адекватные параметры во время агрессивных процедур с целью максимально сохранить dWAT [39].

В одной из недавних работ С. Park и соавт. описывают роль макрофагов в регуляции, дифференцировке и пролиферации адипоцитов при фиброзе кожи [40]. Авторы показывают, что макрофаги пациентов с системной склеродермией секретируют активный TGF- β , который участвует в переходе адипоцитов в миофибробласты, и предполагают, что активированные макрофаги при склеродермии модулируют дифференцировку и пролиферацию адипоцитов посредством высвобождения секретлируемых медиаторов, включая TGF- β , что приводит к потере dWAT и увеличению отложения МКМ. Также продемонстрировано, что терапия, направленная на активированные макрофаги, может быть эффективна для уменьшения потери ПЖК и потенциального ограничения чрезмерного отложения МКМ [40].

В ряде публикаций, посвященных осложнениям после аппаратных процедур, указывается, что частота их увеличивается при использовании агрессивных режимов, нарушении техники выполнения процедур, некорректном ведении пациентов в постпроцедурном периоде, невыполнении рекомендаций пациентом. В большей степени это касается аппаратов, работающих с ПЖК, таких как микроигльчатый RF и СМАС-лифтинг, при использовании которых возможно повреждающее действие на адипоциты и избыточное уменьшение ПЖК. Уменьшение содержания dWAT в коже обычно связано с чрезмерной пролиферацией и трансдифференцировкой фибробластов и миофибробластов, а также с избыточным отложением МКМ, что приводит к образованию рубцов. Как следствие, чрезмерное повреждение ПЖК, в том числе и потеря dWAT, приводит

к снижению механизмов, препятствующих формированию фиброза в коже, что еще больше способствует фиброзу и повреждению кожи [38–40].

Роль макрофагов в элиминации инородного тела (биоимплантатов)

В настоящее время хорошо известно, что после имплантации биоимплантатов (биоматериалов) *in vivo* реакция хозяина включает комбинацию многих процессов и вызывает субклиническую воспалительную реакцию на инородное тело [41, 42].

Так, после субдермальной имплантации биоматериала происходит адсорбция белков на поверхности биоматериала, таких как альбумин, фибриноген, комплементарные белки, фибронектин, витронектин и глобулины [43, 44]. Временная матрица богата цитокинами, факторами роста и хемоаттрактантами, которые способны привлекать клетки врожденной иммунной системы к месту повреждения [45]. После формирования временной матрицы последовательно возникает острое воспаление, а затем хроническое. Присутствие нейтрофильных гранулоцитов характеризует острую воспалительную реакцию. Дегрануляция тучных клеток вместе с высвобождением гистамина и адсорбцией фибриногена также опосредуют острые воспалительные реакции на имплантированные биоматериалы [44, 45]. ИЛ-4 и 13 высвобождаются из дегранулирующих тучных клеток и играют роль в определении степени и масштаба последующего развития реакции на инородное тело [42, 43, 45].

Макрофаги быстро реагируют на имплантацию биоматериала и становятся доминирующими инфильтрирующими клетками [46]. Многоядерные гигантские клетки, или гигантские клетки инородного тела (Foreign Body Giant Cell – FBGC), образовавшиеся в результате слияния макрофагов, остаются на границе биоматериала и ткани в течение всего срока нахождения биоматериала в тканях и представляют собой хронический тип воспаления в тканях и реакцию на инородное тело. Макрофаги связываются с чужеродными материалами через механизм, включающий взаимодействия, управляемые трансмембранными белками – интегринами [47]. Трансмембранные белки макрофагов, включая Toll-подобные рецепторы, рецепторы-мусорщики и рецепторы маннозы, работают над распознаванием специфических лигандов – от липопротеинов до бактериальной ДНК [46, 47].

Поскольку чужеродные материалы не могут быть поглощены одним макрофагом, клетки подвергаются слиянию, образуя гигантские клетки инородного тела. По мере увеличения размера и многоядерности клеток их фагоцитарные способности снижаются, а способность к внеклеточной деградации прогрессирует [48, 49]. Острая воспалительная реакция на биоматериал обычно разрешается менее чем за неделю [42]. Сохранение состояния острого воспалительного ответа более 3 нед обычно указывает на инфекцию [44]. После разрешения острых и хронических воспалительных реакций грануляционная ткань может быть предшественником образования фиброзной капсулы и отделяется от имплантированного биоматериала клеточными компонентами реакции на инородное тело (состоящими из макрофагов, фибробластов, FBGC, неоваскуляризации новой ткани) [46, 47].

Размер частиц, форма, жесткость и шероховатость поверхности – важные параметры для клеточного поглощения и последующих иммунных реакций. Макрофаги реагируют на мелкие фрагменты и частицы (диаметром <10 мкм) через фагоцитоз и внутриклеточное переваривание. Если размер частиц >10 мкм и <100 мкм, макрофаги сливаются между собой, образуя гигантские клетки, которые, в свою очередь, захватывают частицы и переваривают их [42, 43]. Если частицы крупнее 100 мкм, то объемное пе-

реваривание происходит путем внеклеточной деградации макрофагами и слившимися с макрофагами гигантскими клетками за счет высвобождения ферментов и/или механизмов снижения pH [43, 50].

Для оценки фагоцитоза протестирован широкий спектр частиц, отличающихся по форме и размеру. Доказано, что форма, а не размер, оказывает большее влияние на поглощение биоматериала клетками. При этом поглощение сфер более эффективно, чем поглощение любых других вытянутых форм [50]. Также отмечено, что удлиненные червеобразные полимерные частицы вызывали незначительный фагоцитоз по сравнению со сферами того же объема [51]. Аналогично со сферическими формами удлиненные частицы (полученные из сфер PLGA – полимолочной-ко-гликолевой кислоты размером 150 нм, или 2 мкм) поглощались макрофагами менее эффективно [52]. Макрофаги более эффективно эндоцитировали сферические, чем стержневые наноразмерные частицы (особенно игольчатые частицы) [43, 53].

Показано также, что на интенсивность фагоцитоза может влиять характер поверхности вводимых частиц биоматериала. Предполагают, что шероховатые поверхности могут поглощать больше фибронектина, чем другие [50, 51], и, следовательно, демонстрировать повышенное прикреплении макрофагов [53].

В целом места имплантации с большим количеством макрофагов и гигантских клеток инородного тела характеризуются более выраженным последующим фиброзом и инкапсуляцией биоматериала [43, 51]. Таким образом, важно продолжить изучение физических свойств биоимплантатов, которые могут влиять на их биологическую эффективность и безопасность.

Многие авторы предлагают рассматривать макрофаги как ключевые клетки в реакции дермы на инородное тело, поскольку макрофаги индуцируют фибробласты к пролиферации и синтезу коллагена [42, 43]. Макрофаги в условиях активации профибробластического фактора стимулируют локальные фибробласты к продукции экстрацеллюлярного матрикса, что в конечном итоге приводит к эффекту инкапсуляции имплантата [54]. Выделяемые макрофагами факторы стимулируют также дифференцировку фибробластов в миофибробласты, последние характеризуются присутствием маркера α -SMA (α -smooth muscle actin – α -гладкомышечный актин, маркер активации и сократительной способности миофибробластов, гладкомышечных клеток). Один из факторов увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса – эффект, реализующийся в следующей последовательности: рекрутирование и стимуляция фибробластов к пролиферации и дифференцировке в миофибробласты.

Полученные данные свидетельствуют, что ответная реакция дермы на биоимплантат носит фазный характер и начинается с воспалительной реакции с последующей инкапсуляцией введенного имплантата и фиброплазией, что и приводит к общему эффекту увеличения объема ткани [54]. При этом конечный эффект достигается не только характером вводимого продукта, но и реакцией организма на его введение [54].

В нашем практическом применении эти факты имеют значение при использовании прямых коллагенстимулирующих препаратов, таких как полимолочная кислота, гидроксипатит кальция, поликапролактон и др. Также длительность пребывания частиц, сроки их биодеградации, ответ клеток и ткани, а следовательно, эстетический результат будут зависеть от их физико-химических свойств. В частности, препараты с большим размером частиц, большей молекулярной массой, полигональные и с шероховатой поверхностью будут биодеградировать в тканях дольше и вызывать выраженный и длительный синтез коллагена. Использовать такие препараты необходимо следуя

инструкции применения для избегания нежелательных явлений (гиперкоррекции, гранулемы инородного тела и др.), в том числе учитывать область введения.

Заключение

В заключение следует отметить, что тканевые макрофаги играют ключевую роль в поддержании гомеостаза кожи, регулируя воспалительные процессы и способствуя регенерации тканей. Функциональная активность тканевых макрофагов обеспечивает защиту от патогенов и стимулирует процессы ремоделирования тканей, что делает их важным объектом исследований в современной косметологии. Использование знаний о тканевых макрофагах открывает перспективы для разработки инновационных косметологических методов, направленных на улучшение структурной и функциональной целостности кожи, а также на улучшение регенераторного процесса в коже после аппаратных и инъекционных косметологических процедур.

Раскрытие конфликта 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. Л.В. Кирсанова – концептуализация, курация данных, написание – первоначальный вариант, редактирование; Е.Р. Аравийская – курация данных, написание – рецензирование и редактирование, утверждение финальной версии рукописи; М.Г. Рыбакова – работа с данными, написание – рецензирование и редактирование; Е.В. Соколовский – работа с данными, написание – рецензирование и редактирование; А.И. Богатенков – работа с данными, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. L.V. Kirsanova – conceptualization, data curation, writing – original draft preparation, investigation, editing; E.R. Araviiskaia – data curation, writing – review and editing, approval of the final manuscript; M.G. Rybakova – data curation, writing – review and editing; E.V. Sokolovskiy – data curation, writing – review and editing; A.I. Bogatenkov – data curation, writing – review and editing.

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.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Stossel TP. On the crawling of animal cells. *Science*. 1993;260(5111):1086-94. DOI:10.1126/science.8493552
- Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х. Макрофаги. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. DOI:10.33029/9704-7780-9-EAM-2023-1-208
- Guan F, Wang R, Yi Z, et al. Tissue macrophages: origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):93. DOI:10.1038/s41392-025-02124-y
- Быков В.Л. Цитология и общая гистология. Функциональная морфология клеток и тканей человека. Учебник для студентов медицинских институтов. СПб: СТИС, 2002 [Bykov VL. Tsitologiya i obshchaia gistologiya. Funktsionalnaia morfologiya kletok i tkanei cheloveka. Uchebnik dlia studentov meditsinskikh institutov. Saint Petersburg: SOTIS, 2002 (in Russian)].
- Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C. The role of epidermal Langerhans cells in NB-UVB-induced immunosuppression. *Kobe J Med Sci*. 2013;59(1):E1-9.
- Hoefel G, Ginhoux F. Fetal monocytes and the origins of tissue-resident macrophages. *Cell Immunol*. 2018;330:5-15. DOI:10.1016/j.cellimm.2018.0

- Coillard A, Segura E. In vivo Differentiation of Human Monocytes. *Front Immunol*. 2019;10:1907. DOI:10.3389/fimmu.2019.01907
- Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425-40. DOI:10.1002/jcp.26429
- Mills CD, Kincaid K, Alt JM, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000;164(12):6166-73. DOI:10.4049/jimmunol.164.12.6166
- Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(2):231-7. DOI:10.1016/j.coi.2010.01.009
- Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med*. 1983;158(3):670-89. DOI:10.1084/jem.158.3.670
- Lauterbach MA, Hanke JE, Serefidou M, et al. Toll-like receptor signaling rewires macrophage metabolism and promotes histone acetylation via ATP-citrate lyase. *Immunity*. 2019;51(6):997-1011.e7. DOI:10.1016/j.immuni.2019.11.009
- Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20. DOI:10.1016/j.immuni.2014.06.008
- Bailey JD, Diotallevi M, Nicol T, et al. Nitric oxide modulates metabolic remodeling in inflammatory macrophages through TCA cycle regulation and itaconate accumulation. *Cell Rep*. 2019;28(1):218-30.e7. DOI:10.1016/j.celrep.2019.06.018
- Van den Bossche J, Baardman J, Otto NA, et al. Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages. *Cell Rep*. 2016;17(3):684-96. DOI:10.1016/j.celrep.2016.09.008
- Wculek SK, Dunphy G, Heras-Murillo I, et al. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(3):384-408. DOI:10.1038/s41423-021-00791-9-2021
- Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020;877:173090. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173090
- Oren E, Banerji A, Camargo Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):533-4. DOI:10.1016/j.jaci.2007.11.005
- Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med*. 1992;176(1):287-92. DOI:10.1084/jem.176.1.287
- Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab*. 2006;4(1):13-24. DOI:10.1016/j.cmet.2006.05.011
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*. 2002;23(11):549-55. DOI:10.1016/S1471-4906(02)02302-5
- Gessain G, Bleriot C, Ginhoux F. Non-genetic Heterogeneity of Macrophages in Diseases – A Medical Perspective. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:613116. DOI:10.3389/fcell.2020.613116
- Cook DN, Nakano H. A new wrinkle for skin dendritic cell migration. *Blood*. 2021;137(20):2716-7. DOI:10.1182/blood.2020010619
- Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, et al. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol*. 2016;17(1):34-40. DOI:10.1038/ni.3324
- Yu Y, Yue Z, Xu M, et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration. *PeerJ*. 2022;10:e14053. DOI:10.7717/peerj.14053
- Jain N, Moeller J, Vogel V. Mechanobiology of Macrophages: How Physical Factors Coregulate Macrophage Plasticity and Phagocytosis. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019;21:267-97. DOI:10.1146/annurev-bioeng-062117-121224
- Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, et al. Anti-Inflammatory Role of Langerhans Cells and Apoptotic Keratinocytes in Ultraviolet-B-Induced Cutaneous Inflammation. *J Immunol*. 2017;199(8):2937-47. DOI:10.4049/jimmunol.1601681
- Wang K, Wen D, Xu X, et al. Extracellular matrix stiffness – The central cue for skin fibrosis. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1132353. DOI:10.3389/fmols.2023.1132353
- Varga J, Lafyatis R. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology: Sixth Edition*. Elsevier Inc, 2014.
- Adhyatmika A, Putri KSS, Beljaars L, Melgert BN. The elusive antifibrotic macrophage. *Front Med*. 2015;2:81. DOI:10.3389/fmed.2015.00081
- Максимова А.А., Шевела Е.Я., Сахно Л.В., и др. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):625-32 [Maksimova AA, Shevela EYa, Sakhno LV. Production of factors involved into fibrosis regulation by various types of human macrophages. *Medical Immunology*. 2020;22(4):625-32 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-POF-1954
- Craig VJ, Zhang L, Hagood JS, Owen CA. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53(5):585-600. DOI:10.1165/rmb.2015-0020TR
- Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain Res*. 2015;1619:1-11. DOI:10.1016/j.brainres.2014.12.045
- Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325-38. DOI:10.1038/nrneph.2016.48
- Thomas AW, Kevin MV. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450-62. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.015.

36. Hoeft K, Schaefer GJL, Kim H, et al. Platelet-instructed SPP1 + macrophages drive myofibroblast activation in fibrosis in a CXCL4-dependent manner. *Cell Rep.* 2023;42(2):112131. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112131
37. Liu M, Lu F, Feng J. Aging and homeostasis of the hypodermis in the age-related deterioration of skin function. *Cell Death Dis.* 2024;15(6):443. DOI:10.1038/s41419-024-06818-z
38. Li Y, Long J, Zhang Z, Yin W. Insights into the unique roles of dermal white adipose tissue (dWAT) in wound healing. *Front Physiol.* 2024;15:1346612. DOI:10.3389/fphys.2024.1346612
39. Boschi F, Negri A, Conti A, et al. The human dermal white adipose tissue (dWAT) morphology: A multimodal imaging approach. *Ann Anat.* 2024;255:152289. DOI:10.1016/j.aanat.2024.152289
40. Park C, Jarnagin H, Whitfield M, Pioli P. Macrophages Regulate Adipocyte Differentiation and Proliferation in Skin Fibrosis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75 (suppl 9). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/macrophages-regulate-adipocyte-differentiation-and-proliferation-in-skin-fibrosis/> Accessed: 05.08.2025.
41. Мураков С.В., Разумовская Е.А., Захаров Д.Ю., и др. Применение поли-L-молочной кислоты в эстетической медицине. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2023;4:101-11 [Murakov SV, Razumovskaya EA, Zakharov DYU, et al. Poly-L-lactic acid in aesthetic medicine. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2023;(4):101-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/plast.hirurgia2023041101
42. Sheikh Z, Brooks P, Barzilay O. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel).* 2015;8(9):5671-701. DOI:10.3390/ma8095269
43. Baranov MV, Kumar M, Sacanna S, et al. Modulation of Immune Responses by Particle Size and Shape. *Front Immunol.* 2021;11:607945. DOI:10.3389/fimmu.2020.607945
44. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign Body Reaction to Biomaterials. *Semin Immunol.* 2008;20(2):86-100. DOI:10.1016/j.smim.2007.11.004
45. Hu WJ, Eaton JW, Ugarova TP, Tang L. Molecular basis of biomaterial-mediated foreign body reactions. *Blood.* 2001;98(4):1231-8. DOI:10.1182/blood.v98.4.1231
46. Klopffleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(3):927-40. DOI:10.1002/jbm.a.35958
47. Fitzgerald R, Lawrence MB, David JG, et al. Physicochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *FACS. Aesthet Surg J.* 2018;38(suppl_1):S13-7. DOI:10.1093/asj/sjy01247
48. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthet Plast Surg.* 2003;27(5):354-66. DOI:10.1007/s00266-003-3022-1
49. Ray S, Ta H. Investigating the Effect of Biomaterials Such as Poly-(L-Lactic Acid) Particles on Collagen Synthesis In Vitro: Method Is Matter. *J Funct Biomater.* 2020;11(3):51. DOI:10.3390/jfb11030051
50. Champion JA, Walker A, Mitragotri S. Role of particle size in phagocytosis of polymeric microspheres. *Pharm Res.* 2008;25(8):1815-21. DOI:10.1007/s11095-008-9562-y
51. Champion JA, Mitragotri S. Shape induced inhibition of phagocytosis of polymer particles. *Pharm Res.* 2009;26(1):244-9. DOI:10.1007/s11095-008-9626-z
52. Sharma G, Valenta DT, Altman Y, et al. Polymer particle shape independently influences binding and internalization by macrophages. *J Control Release.* 2010;147(3):408-12. DOI:10.1016/j.jconrel.2010.07.116
53. Doshi N, Mitragotri S. Macrophages recognize size and shape of their targets. *PLoS One.* 2010;5(4):e110051. DOI:10.1371/journal.pone.00110051
54. Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Блатт Ю.Е. Иммуногистохимический профиль дермы при введении полимолочной кислоты. *Морфологические ведомости.* 2020;28(1):23-29 [Mogilnaya GM, Fomicheva EV, Blatt YuE. Immunohistochemical profile of the dermis at the injection of poly lactic acid. *Morphological newsletter.* 2020;28(1):23-9 (in Russian)]. DOI:10.20340/mv-mn.2020.28(1):23-9

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кирсанова Леся Васильевна** – канд. мед. наук, дерматолог амбулаторного отд-ния каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», зав. лазерным отд-нием Института красоты «Галактика», гл. врач Клиники косметологии Candela. E-mail: lvkirsanova@yandex.ru

Аравийская Елена Роальдовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», эксперт Института красоты «Галактика». SPIN-код: 9094-9688

Рыбакова Маргарита Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Соколовский Евгений Владиславович – д-р мед. наук, зав. каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 6807-7137

Богатенков Алексей Игоревич – глав. врач Института красоты «Галактика»

✉ **Lesia V. Kirsanova** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Galaxy Beauty Institute, Candela Cosmetology Clinic. E-mail: lvkirsanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4038-5630

Elena R. Araviiskaia – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Galaxy Beauty Institute. ORCID: 0000-0002-6378-8582; Researcher ID: AAL-7772-2020; Scopus Author ID: 56730990100

Margarita G. Rybakova – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-8404-1859

Evgeny V. Sokolovskiy – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7610-6061

Alexey I. Bogatenkov – Chief doctor, Galaxy Beauty Institute. ORCID: 0000-0001-8433-5446

Статья поступила в редакцию / Submitted: 07.08.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 10.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU



Применение комплекса аминокислот, холина и витаминов группы В для улучшения ранней стадии стеатозного заболевания печени, сопряженного с метаболической дисфункцией*

Natalija Murane¹, Klinta Luize Sprudza², Jelena Ivanova^{2,3}, Polina Zalizko^{✉1-3}

¹Университет Латвии, Рига, Латвия

²Рижский университет им. Паула Страдыня, Рига, Латвия

³Клиника «Оливия», Рига, Латвия

Аннотация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) стала наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире, затронув, по оценкам, 25% населения планеты. До 80% случаев МАЗБП развиваются бессимптомно и могут не сопровождаться биохимическими отклонениями. Это значит, что МАЗБП часто протекает незаметно до появления осложнений, что затрудняет ее раннюю диагностику. Изменение образа жизни, включая изменение рациона питания, регулярную физическую активность и устойчивое снижение веса, – основа лечения МАЗБП. Однако в настоящее время во всем мире все еще не существует универсальной стандартизированной фармакологической терапии МАЗБП, и лечение по-прежнему основывается в первую очередь на изменении образа жизни. Ожидается, что аминокислоты и комплекс витаминов группы В будут эффективны при лечении ранних стадий стеатогепатоза и стеатогепатита, снижая уровень аминотрансфераз и уменьшая накопление жировых клеток в печени.

Данная статья публикуется в журнале *Consilium Medicum* на русском языке с разрешения правообладателей. Исходная статья: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of Amino Acids, Choline, and B-Group Vitamins for the Improvement of Early-Stage Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Health*. 2025;17:1252-71. DOI: 10.4236/health.2025.1710083 распространяется на условиях лицензии CC BY 4.0.

Ключевые слова: МАЗБП, МАСП, аминокислоты, витамины группы В

Для цитирования: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Применение комплекса аминокислот, холина и витаминов группы В для улучшения ранней стадии стеатозного заболевания печени, сопряженного с метаболической дисфункцией. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):784–793. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203494

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Complex of amino acids, choline, and B-group vitamins for the improvement of early-stage metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Translation to Russian)

Natalija Murane¹, Klinta Luize Sprudza², Jelena Ivanova^{2,3}, Polina Zalizko^{✉1-3}

¹University of Latvia, Riga, Latvia

²Riga Stradins University, Riga, Latvia

³Olivia Clinic, Riga, Latvia

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has emerged as the most common cause of chronic liver disease worldwide, affecting an estimated 25% of the global population. Up to 80% of individuals with hepatic steatosis remain asymptomatic and may show no biochemical abnormalities, meaning that MASLD is frequently silent until complications occur, which makes early diagnosis challenging. Lifestyle modification, including dietary changes, regular physical activity, and sustained weight reduction, is the cornerstone of MASLD management. At present, however, there is still no universally standardized pharmacological treatment for MASLD all over the world, and management continues to rely primarily on lifestyle modification. The amino acids and B-group vitamin complex is expected to be effective in treating the early stage of steatohepatitis and steatohepatitis, reducing aminotransferases levels and decreasing liver fat cell accumulation.

This article is published in the journal *Consilium Medicum* in Russian with the permission of the copyright holders. The original article: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of Amino Acids, Choline, and B-Group Vitamins for the Improvement of Early-Stage Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Health*. 2025;17:1252-71. DOI: 10.4236/health.2025.1710083 is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Keywords: MASLD, MASH, amino acids, B-group vitamins

For citation: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of amino acids, choline, and B-group vitamins for the improvement of early-stage metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Translation to Russian). *Consilium Medicum*. 2025;27(12):784–793. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203494

*Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of Amino Acids, Choline, and B-Group Vitamins for the Improvement of Early-Stage Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Health*. 2025;17:1252-71. <https://doi.org/10.4236/health.2025.1710083>

Авторские права © 2025 закреплены за авторами и издательством Scientific Research Publishing Inc.

Оригинал статьи опубликован в *Health* 2025;17:1252-71.

Настоящая статья лицензирована в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Введение

Стеатозное заболевание печени, сопряженное с метаболической дисфункцией, ранее называемое неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в последнее время подверглось переосмыслению. В 2023 г. три крупнейшие международные ассоциации по изучению заболеваний печени предложили заменить термин НАЖБП термином «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), подчеркнув центральную роль метаболической дисфункции в ее патогенезе [1, 2].

МАЗБП стала наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире, затронувшей, по оценкам, 25% населения планеты [3]. Согласно общепринятому определению МАЗБП – это обобщающий термин, охватывающий спектр заболеваний, характеризующихся стеатозом печени с вовлечением более чем 5% гепатоцитов, в контексте метаболических факторов риска, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия или гипертриглицеридемия, при исключении значительного потребления алкоголя и других хронических заболеваний печени. МАЗБП имеет многофакторный патогенез, включающий генетическую предрасположенность, влияние образа жизни и метаболические нарушения. Чрезмерное накопление липидов в гепатоцитах вызывает липотоксический стресс, который активирует окислительные пути и нижестоящие сигнальные медиаторы. Эти сигналы могут распространяться на соседние клетки через внеклеточные везикулы или пассивную диффузию, вызывая апоптоз или некроз гепатоцитов и способствуя прогрессированию от простого стеатоза к воспалению и фиброзу печени [4, 5]. Эпидемиологические данные подчеркивают растущую клиническую значимость МАЗБП. В исследовании «Глобальное бремя болезней» подчеркивается его быстро возрастающее бремя для здравоохранения и экономики, сопровождающееся ростом показателей смертности и инвалидности во всем мире [6–9]. Как и ожидалось, глобальная распространенность заболевания происходит параллельно с эпидемией ожирения, и по результатам недавнего метаанализа примерно 75% людей с ожирением страдают МАЗБП [10].

МАЗБП охватывает спектр поражений печени от простого стеатоза до его прогрессирующей формы – метаболически ассоциированного стеатогепатита печени (МАСП). Различие между этими стадиями определяется степенью воспаления печени и структурной перестройкой, в частности фиброзом. Раннее выявление прогрессирующего фиброза важно для определения тактики лечения, поскольку у пациентов с этим заболеванием значительно выше риск развития осложнений, таких как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и портальная гипертензия, включая варикозное расширение вен пищевода [11–15]. МАЗБП определяется как стеатоз печени при наличии метаболической дисфункции, тогда как МАСП представляет собой прогрессирующее воспалительное и фиброзное заболевание. Переход к МАСП характеризуется гепатоцитарным повреждением, которое определяется по характерным гистопатологическим признакам. К ним относятся лобулярное воспаление, обычно состоящее из смешанного воспалительного инфильтрата CD⁴⁺ и CD⁸⁺ Т-лимфоцитов, агрегатов купферовых клеток, макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. Определяющий признак – баллонная дистрофия клеток печени, свидетельствующая о серьезном клеточном стрессе и повреждении клеток. К дополнительным признакам могут относиться апоптотические тельца и тельца Мэллори–Денка – эозинофильные внутрицитоплазматические включения, состоящие из неправильно свернутых промежуточных филаментов кератина, убиквитинированных белков и белков теплового шока, что указывает на нарушение целостности цитоскелета. В совокупности эти гистологические изменения сигнализируют о переходе от простого стеатоза к активному, фиброгенному и прогрессирующему заболеванию печени [16–18].

МАЗБП и ГЦК. МАЗБП все чаще рассматривают как основной фактор развития ГЦК и прогнозируют, что во многих регионах мира она станет ее ведущей причиной. Несколько основных факторов риска, включая ожирение, СД 2 и дислипидемию, независимо связаны с канцерогенезом печени. Отличительная особенность МАЗБП и ее прогрессирующей формы, МАСП, – то, что они составляют значительную долю случаев ГЦК, возникающих при отсутствии цирроза. Среди пациентов с циррозом, обусловленным МАЗБП, частоту ГЦК оценивают в 10–15 случаев на 1000 человеко-лет [19]. Механизмы, связывающие МАЗБП с ГЦК, сложны и носят многофакторный характер. Инфильтрация макрофагов в висцеральную жировую ткань способствует хроническому воспалению низкой интенсивности, усугубляет инсулинорезистентность и нарушает липидный гомеостаз, что приводит к накоплению липотоксичных липидов, которые способствуют повреждению гепатоцитов посредством окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума и активации инфламмосомы. Последствия, включая апоптоз, стойкое воспаление, компенсаторную регенерацию гепатоцитов и фиброгенез, приводят к прогрессированию цирроза и созданию микроокружения печени, способствующего развитию опухолей [20].

Диагностика МАЗБП. Нарушения липидного обмена – основные факторы, вызывающие жировую болезнь печени. До 80% случаев стеатоза печени протекают бессимптомно и могут не сопровождаться биохимическими нарушениями. Это позволяет заключить, что МАЗБП часто протекает незаметно до появления осложнений, что затрудняет раннюю диагностику [21]. Диагноз МАЗБП устанавливают путем подтверждения стеатоза печени с исключением альтернативных этиологий, включая другие хронические заболевания печени, чрезмерное употребление алкоголя (≥ 30 г/сут у мужчин, ≥ 20 г/сут у женщин) и вторичные причины, такие как длительное лечение системными кортикостероидами, метотрексатом или тамоксифеном [22]. В соответствии с текущим консенсусом МАЗБП далее определяется как наличие стеатоза печени, выявленного с помощью сывороточных биомаркеров, методов визуализации или гистологической оценки, в сочетании с хотя бы одним из следующих факторов: избыточный вес или ожирение, СД 2 или метаболическая дисрегуляция. Последняя характеризуется двумя или более аномалиями, включая центральное ожирение, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, артериальную гипертензию, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность или хроническое воспаление низкой интенсивности [22, 23]. Ультрасонография считается предпочтительным первичным диагностическим инструментом для МАЗБП, поскольку она широкодоступна, безопасна и экономически эффективна. Она надежно выявляет умеренный и тяжелый стеатоз печени, но имеет пониженную чувствительность в случаях легкого стеатоза и у пациентов с ожирением. Несмотря на эти ограничения, ультрасонография в настоящее время рекомендуется в качестве диагностического метода 1-й линии для МАЗБП как в клинической практике, так и в научных исследованиях [24, 25]. Уровни ферментов печени в сыворотке крови часто используются для выявления пациентов с повышенным риском развития прогрессирующих заболеваний, таких как МАСП или фиброз. Однако прогрессирующее заболевание нельзя с уверенностью исключить у определенных групп пациентов, особенно у пациентов с СД 2, даже если уровни ферментов находятся в пределах нормы [26]. После постановки диагноза МАЗБП важнейший клинический вопрос – наличие значительного повреждения печени. Хотя тестирование на аланинаминотрансферазу (АЛТ) обычно проводится у пациентов с хроническим заболеванием печени, уровни АЛТ слабо коррелируют как с МАСП, так и с фиброзом, и более чем у 1/2 пациентов с МАЗБП могут быть значения АЛТ в пределах нормы. В на-

стоящее время не доказано, что какой-либо отдельный биомаркер – достаточно точное средство диагностики МАСП, однако несколько неинвазивных методов оценки фиброза прошли всестороннюю валидацию. Учитывая, что фиброз – гистологическая особенность, наиболее тесно связанная с неблагоприятными исходами, ассоциированными с состоянием печени, в современной практике особое внимание уделяется оценке фиброза как центральному компоненту лечения МАЖБП [27]. Пациентам с аномальными показателями фиброза следует проводить более специфические неинвазивные тесты на фиброз. Специфические тесты на фиброз обычно можно разделить на биомаркеры крови (например, тест Enhanced Liver Fibrosis, FibroTest и FibroMeter) и биомаркеры визуализации [ультразвуковая эластография и магнитно-резонансная эластография (МРЭ)] [25]. Специалисты должны помнить о ситуациях, в которых неинвазивные методы оценки МАЖБП могут быть менее надежными. Индекс Fibrosis-4 и оценка фиброза МАЖБП демонстрируют сниженную чувствительность к прогрессирующему фиброзу у пациентов моложе 40 лет и сниженную специфичность у пациентов старше 65 лет [28]. Кроме того, точность результатов может быть снижена под влиянием негепатических факторов, таких как системное воспаление, сопутствующие метаболические заболевания или тромбоцитопения по другим причинам. К тому же ложноповышенные показатели эластичности печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или МРЭ могут наблюдаться у пациентов, недавно принимавших пищу, или при таких состояниях, как активный гепатит, билиарная обструкция, застойная сердечная недостаточность или амилоидоз [29]. По этим причинам результаты неинвазивных тестов всегда следует интерпретировать в контексте общей клинической картины, а в случае неопределенности подтверждать с помощью более специфических тестов или биопсии печени. Неинвазивная оценка прогрессирующего фиброза при МАЖБП обычно включает 3 категории инструментов. К клиническим алгоритмам оценки относятся шкала фиброза МАЖБП, индекс Fibrosis-4 и индекс соотношения аспаратаминотрансферазы (АСТ) и тромбоцитов. Также были валидированы диагностические панели на основе сывороточных биомаркеров, такие как тест Enhanced Liver Fibrosis, FibroMeter, FibroTest и HераScore. Часто используемые для этой цели методы визуализации включают транзитную эластографию, МРЭ, визуализацию с помощью акустического импульса радиационной силы и сверхзвуковую эластографию сдвиговой волны [30]. Биопсия печени по-прежнему считается «золотым стандартом» в оценке МАЖБП. Она остается единственным методом, который позволяет последовательно отличить МАЖБП от МАСП и точно определить степень фиброза. Поскольку современные методы визуализации не обладают достаточной точностью для диагностики МАСП, биопсия сохраняет свою ключевую роль в оценке гистологических изменений в печени [15].

Лечение МАЖБП. Изменение образа жизни, включая изменение рациона питания, регулярную физическую активность и устойчивое снижение веса, – основа лечения МАЖБП. Существующие данные показывают, что снижение веса – наиболее эффективный метод лечения для улучшения гистопатологических характеристик заболевания. Достижение и поддержание снижения веса не только способствует регрессии поражения печени, но и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2. Показано, что снижение веса не менее чем на 10% приводит к ремиссии МАСП и улучшению фиброза как минимум на одну стадию [31].

Фармакологические подходы в лечении МАЖБП. В течение нескольких последних десятилетий тщательно изучены некоторые потенциальные методы лечения МАЖБП или ее поздних стадий. Согласно клиническим рекомендациям European Association for the Study of the Liver (EASL) 2024 г. заболеваемость клиническим и субклиническим гипотире-

озом, по-видимому, выше у лиц с МАЖБП или МАСП по сравнению с контрольной группой того же возраста, а снижение функции щитовидной железы связано с более тяжелыми последствиями. В марте 2024 г. препарат ресметигром одобрен для лечения нецирротического МАСП (в основном фиброза II и III стадии). Ресметигром – это перорально активный агонист рецепторов тиреоидных гормонов с высокой селективностью по отношению к М-рецепторам.

Однако в настоящее время во всем мире не существует универсальной стандартизированной фармакологической терапии МАЖБП, и лечение по-прежнему основывается в первую очередь на изменении образа жизни.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – это препараты на основе инкретина, используемые для лечения СД 2. Они стимулируют рецепторы ГПП-1, усиливая секрецию инсулина в зависимости от уровня глюкозы. В дополнение к эффекту понижения уровня глюкозы аГПП-1 вызывают клинически значимую потерю веса, в среднем на 3–5 кг, и улучшают чувствительность к инсулину. Рецепторы ГПП-1 идентифицированы как в моделях на животных, так и в гепатоцитах человека, и показано, что их активация снижает стеатоз печени за счет усиления инсулинового сигнала, ослабления липотоксичности и улучшения функции митохондрий [32–35].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – это новый класс пероральных антидиабетических препаратов, которые снижают уровень глюкозы в плазме крови путем избирательного ингибирования белка НГЛТ-2 в почках. Этот транспортер преимущественно экспрессируется на эпителиальных клетках S1-сегмента проксимального извитого канальца почки, где он опосредует реабсорбцию глюкозы. Блокируя этот путь, иНГЛТ-2 способствуют глюкозурии и тем самым снижают уровень глюкозы в крови независимо от инсулина, обеспечивая эффективный контроль гликемии наряду с дополнительными метаболическими преимуществами [32, 33]. Помимо лечения диабета, иНГЛТ-2 вызывают растущий интерес в лечении МАЖБП, где они могут улучшать стеатоз печени, снижать массу тела и повышать чувствительность к инсулину, причем несколько исследований продемонстрировали благоприятное влияние на содержание жира в печени и метаболические параметры [36–38].

L-орнитин L-аспартат (LOLA) – стабильная соль аминокислот орнитина и аспартата, традиционно используемая для лечения печеночной энцефалопатии благодаря своим свойствам понижать уровень аммиака. Данные клинических испытаний в настоящее время показывают, что LOLA также оказывает гепатопротекторное действие у пациентов с МАЖБП и МАСП. Сообщаемые преимущества включают снижение уровня аминотрансфераз в сыворотке, особенно АЛТ, снижение уровня триглицеридов и улучшение соотношения поглощения КТ печени и селезенки. Считается, что эти эффекты – результат преобразования LOLA в глутамин, L-аргинин и глутатион. Как глутамин, так и глутатион обладают антиоксидантной и цитопротекторной активностью, противодействуя окислительному стрессу и перекисному окислению липидов в экспериментальных моделях МАЖБП/МАСП, в то время как L-аргинин усиливает микроциркуляцию в печени путем стимуляции синтеза оксида азота [39].

Материалы и методы

Описание исследуемой популяции. Данное пилотное исследование проспективное и наблюдательное. Этический комитет рассмотрел и одобрил протокол исследования (одобрение №5-1/238/2018). В соответствии с Хельсинкской декларацией перед включением в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

В исследовании включены пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, у которых впервые диагностирован стеатоз и/или стеатогепатит, причем диагноз поставлен во

время 1-го визита к гастроэнтерологу. Также в исследование включены пациенты с уже поставленным диагнозом (стеатогепатоз и/или стеатогепатит), которые не излечились и/или не продемонстрировали улучшения показателей ферментов печени и/или результатов УЗИ. В этом исследовании не было контрольной группы. В результате улучшения, наблюдавшиеся в течение 30-дневного периода, нельзя отнести исключительно к вмешательству, поскольку на них также могли повлиять естественные колебания, регрессия к среднему значению или одновременные изменения образа жизни. Это не позволяет сделать однозначные выводы о причинно-следственной связи, и для подтверждения результатов потребуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

МАЗБП и стеатогепатит тесно связаны с метаболическим синдромом. Примерно у 90% пациентов с МАЗБП наблюдается более одного признака метаболического синдрома, а у 33% – 3 признака или более. Таким образом, следует учитывать сопутствующие заболевания, при которых пациенты со стеатозом могут также проявлять инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемию, повышенный уровень триглицеридов, высокое артериальное давление (АД) и другие состояния.

Из исследования исключены пациенты с неконтролируемым диабетом (гликированный гемоглобин >6,5%), неконтролируемой гипертензией (АД >150 мм рт. ст.), вирусным гепатитом, аутоиммунными заболеваниями печени, тяжелыми неконтролируемыми хроническими и аутоиммунными заболеваниями, генетическими или метаболическими заболеваниями печени.

Перечень методов и технического оборудования. Диагноз основывается на клинических рекомендациях EASL по лечению МАЗБП. К методам диагностики относятся измерение уровня ферментов печени с помощью анализов крови и УЗИ печени, которые позволяют отличить МАЗБП от стеатогепатита. «Золотой стандарт» диагностики стеатогепатита – ранее проведенная гистологическая биопсия печени.

Стеатоз печени оценивался с помощью УЗИ брюшной полости по стандартным полуколичественным критериям, основанным на экзогенности печени по сравнению с корой почек, визуализации внутрипеченочных сосудов и четкости диафрагмы. Стеатоз классифицирован следующим образом:

0-я степень (отсутствует): нормальная эхоструктура печени, экзогенность аналогична коре почек;

1-я степень (легкая): незначительное диффузное увеличение мелких эхосигналов в паренхиме печени с нормальной визуализацией диафрагмы и границ внутрипеченочных сосудов;

2-я степень (умеренная): умеренное диффузное увеличение мелких эхосигналов с незначительным ухудшением визуализации внутрипеченочных сосудов и диафрагмы;

3-я степень (тяжелая): выраженное увеличение мелких эхосигналов с плохой визуализацией или отсутствием визуализации внутрипеченочных сосудов, диафрагмы и задней правой доли печени.

В качестве первичных неинвазивных тестов включены измерения ферментов печени [АСТ, АЛТ, γ -глутамил-трансфераза (ГГТ)]. Нормальный уровень АСТ <37 Ед/л, нормальный уровень АЛТ <41 Ед/л. Тесты проводились в лаборатории E. Gulbis, поэтому были применены их референтные диапазоны. Нормальное соотношение АСТ/АЛТ близко к 1. Образцы крови брали в 1, 15 и 30-й дни.

УЗИ считается эффективным методом диагностики стеатогепатоза, однако для обнаружения стеатоза с помощью УЗИ он должен быть $\geq 33\%$. Обследования проводились в 1 и 30-й дни.

Каждый участник получил 2 коробки (30 пакетиков) Гепастронг АМИНО форте. Одна коробка содержит 15 пакетиков с порошком для перорального применения. Каждый пациент принимал по 1 пакетик в сутки утром во время

или после завтрака, растворяя его в 100–150 мл воды, в течение 30 сут подряд.

Каждый пакетик содержит: L-орнитин – 1500 мг, холина битартрат – 500 мг, L-аргинин – 200 мг, L-метионин – 200 мг, витамин B₆ – 3 мг, витамин B₉ – 200 мкг, витамин B₁₂ – 2,5 мкг.

В течение 30-дневного периода вмешательства участники не получали дополнительных рекомендаций по образу жизни или питанию. Им было рекомендовано сохранять свой обычный рацион, физическую активность и распорядок дня на протяжении всего исследования.

Первоначальные результаты сгруппированы и закодированы в таблице MS Excel. Репрезентативные данные для группы вмешательства получены от 28 пациентов. Не исключено никаких данных. Исходные характеристики участников обработаны с помощью ПО IBM Statistical Package of Social Sciences 29.0.0.0. (SPSS) в виде описательных статистических данных [возраст, пол, уровень образования, курение, употребление алкоголя, сопутствующие заболевания, менопаузальный статус, стадия стеатоза по данным УЗИ, распределение индекса массы тела (ИМТ) и ферменты печени на исходном уровне]. Проведен тест на нормальность распределения непрерывных переменных для обоснования выбора параметрических или непараметрических методов для построения данных. Тест Шапиро–Уилка на нормальность распределения показал, что у переменных «возраст» и «ИМТ» распределение нормальное (0,535 и 0,052), в отличие от переменной «ферменты печени» (<0,001).

Результаты

Среди всех 28 участников 10 мужчин (35,7%). Оценка групп участников приведена в табл. 1.

Для оценки различий в показателях ферментов печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) в течение периода вмешательства применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. Статистически значимая двусторонняя разница p соответствует уровню 0,05. Значительные изменения отмечены в снижении уровня АЛТ с исходного уровня до 15-х суток ($Z=-2,442$; $p=0,015$) и с исходного уровня до 30-х суток ($Z=-2,259$; $p=0,024$), ГГТ значительно снизилась между 15 и 30-ми сутками ($Z=-2,132$; $p=0,033$) и от исходного уровня до 30-х суток ($Z=-2,127$; $p=0,033$). Изменения схематически представлены на рис. 1.

Среднее изменение уровня АЛТ по сравнению с исходным уровнем на 15-е сутки показывает снижение на 14,19% с диапазоном от -70,09 до 50%. Среднее изменение уровня АЛТ по сравнению с исходным уровнем на 30-е сутки показывает снижение на 15,89% с диапазоном от -82,24 до 143,75%. Среднее значение ГГТ с 15 по 30-е сутки показывает снижение на 7,07% с диапазоном от -63,16 до 98,92%. Кроме того, среднее значение ГГТ с 1 по 30-е сутки показывает снижение на 13,5% с диапазоном от -63,16 до 96,81%. Приведенные данные подтверждаются дополнительными IQR (табл. 2).

В период вмешательства ферменты печени показали положительную корреляцию. Применен непараметрический тест корреляции Спирмена (коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Отмечена сильная корреляция между АСТ и АЛТ ($r=0,802$; $p<0,001$), а также умеренная положительная корреляция между АСТ и ГГТ ($r=0,416$; $p=0,027$) и между АЛТ и ГГТ ($r=0,563$; $p=0,002$).

Для определения связи между полом и ферментами печени применили критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Статистически значимая двусторонняя разница p относится к уровню $p<0,05$. Отмечена значимая связь между полом и уровнем АЛТ ($p=0,048$). В популяции мужчин чаще наблюдалось повышение уровня АЛТ на исходном уровне ($p=0,048$), АЛТ на 30-е сут ($p=0,004$) и ГГТ на 30-е сут ($p=0,013$).

Для сравнения состояния стеатоза по данным УЗИ до и после вмешательства применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона, который выявил значительное снижение стадии стеатоза по сравнению с исходным уровнем ($Z=-3,317$; $p<0,001$); рис. 2.

Таблица 1. Описательные характеристики исследуемой группы		
Table 1. Descriptive characteristics of study group		
Исходные описательные характеристики всех участников, n=28		
Среднее значение \pm SD [25, 50, 75 перцентили для ненормального распределения] или количество в %		
Возраст, среднее значение, SD	52,54 (14,5)	
Пол, абс. (%)	женский	18 (64,3)
	мужской	10 (35,7)
Уровень образования, абс. (%)	средняя школа	7 (25)
	высшее образование	16 (57,1)
	среднее специальное образование	5 (17,9)
Курение (да/нет), абс. (%)	5 (17,9)/23 (82,1)	
Потребление алкоголя, абс. (%)	каждый день	1 (3,6)
	раз в неделю или чаще	4 (14,3)
	раз в месяц или чаще	8 (28,6)
	реже, чем раз в месяц	10 (35,7)
	не употребляет алкоголь	5 (17,9)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	нет	6 (21,4)
	высокое АД	5 (17,9)
	дислипидемия	10 (35,7)
	высокое АД и дислипидемия	4 (14,3)
	высокое АД, СД и дислипидемия	1 (3,6)
	СД и дислипидемия	2 (7,1)
Статус менопаузы (да/нет), абс. (%)	11 (39,3)/7 (25)	
Стадия стеатоза по данным УЗИ, абс. (%)	начальная/легкая степень стеатоза печени	15 (53,6)
	умеренная степень стеатоза печени	13 (46,4)
ИМТ (кг/м ²), среднее значение (SD)	29,94 (6)	
*Распределение ИМТ, абс. (%)	нормальный вес	5 (17,9)
	избыточный вес	14 (50)
	ожирение 1-й степени	2 (7,1)
	ожирение 2-й степени	5 (17,9)
	ожирение 3-й степени	2 (7,1)
Измеренный уровень АСТ1, Ед/л	37,46 (25,55) [22; 26; 47]	
Измеренный уровень АЛТ1, Ед/л	49,43 (36,6) [24,5; 39,5; 64]	
Измеренный уровень ГГТ1, Ед/л	39 (27,36) [19,5; 31,5; 45]	

Примечание. SD – стандартное отклонение, *недостаточный вес <18,5 кг/м², нормальный вес \geq 18,5–24,9 кг/м², избыточный вес \geq 25,0–29,9 кг/м², ожирение 1-й степени – 30,0–34,9 кг/м²; ожирение 2-й степени – 35,0–39,9 кг/м²; ожирение 3-й степени \geq 40 кг/м² (также называется тяжелым ожирением или ожирением крайней степени).

Note. SD – standard deviation; *underweight – <18.5 kg/m²; normal weight – \geq 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight – \geq 25.0 to 29.9 kg/m²; obesity class I – 30.0 to 34.9 kg/m²; obesity class II – 35.0 to 39.9 kg/m²; obesity class III – \geq 40 kg/m² (also referred to as severe or extreme obesity).

Таблица 2. Изменения ферментов печени в IQRs			
Table 2. Liver enzymes changes in IQRs			
Фермент печени	Q ₁ (25-й перцентиль)	Q ₂ (50-й перцентиль)	Q ₃ (75-й перцентиль)
АСТ до 15-х сут	-19,7	-6,78	11,71
АЛТ до 15-х сут	-25,08	-14,19	9,68
ГГТ до 15-х сут	-21,25	-5,02	5,8
АСТ с 15 по 30-е сут	-6,14	0	0
АЛТ с 15 по 30-е сут	-13,31	-4	8,29
ГГТ с 15 по 30-е сут	-24,63	-7,07	5,93
АСТ с 1 по 30-е сут	-29,66	-6,48	8,9
АЛТ с 1 по 30-е сут	-31,65	-15,89	14,09
ГГТ с 1 по 30-е сут	-35,9	-13,5	5,21

Рис. 1. Изменения в ферментах печени в ходе вмешательства.

Fig. 1. Enzyme changes during the intervention.

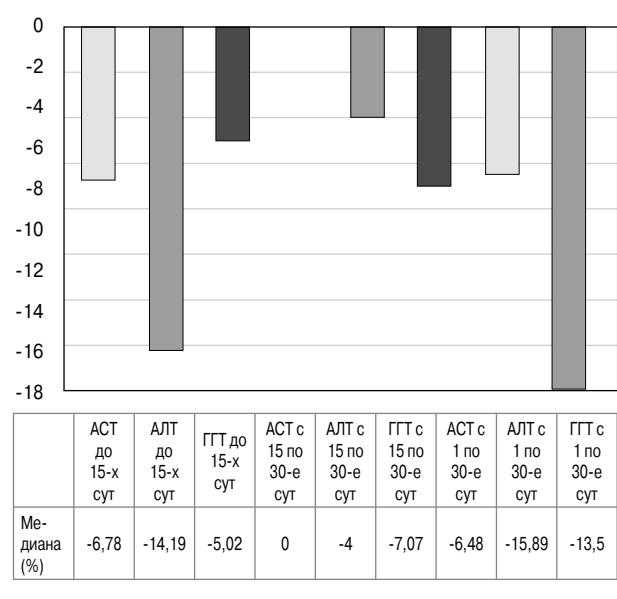
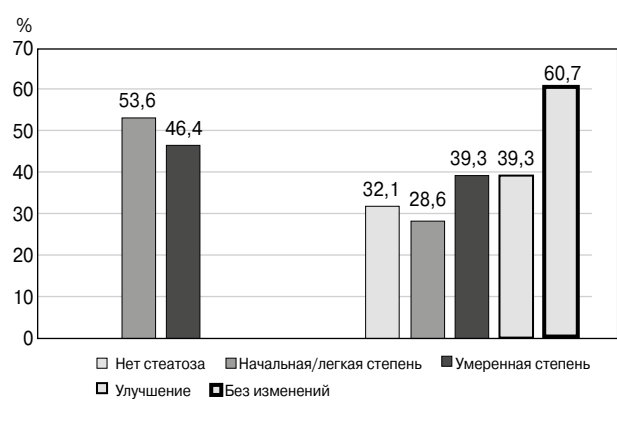


Рис. 2. Результаты УЗИ-стадии стеатоза до и после вмешательства.

Fig. 2. Ultrasonographic steatosis stage before and after the intervention.



До вмешательства начальная/легкая степень стеатоза печени диагностирована у 53,6% участников, умеренная степень – у 46,4% пациентов. После вмешательства стеатоз печени не обнаружен у 32,1% участников, доля участников с начальной/легкой степенью стеатоза печени снизилась до 28,6%, а с умеренной степенью – до 39,3%. УЗИ показало улучшение стадии у 39,3% участников, у 60,7% изменений не отмечено. Анализ по критерию знаковых рангов Уилкоксона подтвердил статистически значимое ($Z=-3,317$; $p<0,001$) снижение стадии, наблюдаемое при УЗИ.

Кроме того, для дихотомических переменных, таких как пол, статус менопаузы и статус курения, применяли U-критерий Манна-Уитни, чтобы объяснить изменения внутри групп. У мужчин отмечены значительно большие изменения в стадии стеатоза, наблюдаемые при УЗИ, по сравнению с женщинами ($Z=-2,322$; $p=0,020$). В подгруппах с женщинами, находящимися и не находящимися в периоде менопаузы, не было значительных изменений в стадии стеатоза. Аналогичным образом не обнаружено различий в изменениях стадии стеатоза у курящих и некурящих пациентов. Для оценки наблюдаемых значимых изменений переменных более чем у 2 категорий (потребление алкоголя и сопутствующие заболевания) применяли критерий Краскела-Уоллиса.

При этом статистическая значимость осталась на уровне $p < 0,05$. Не обнаружено значимых различий в изменениях стадии стеатоза в группах пациентов, употребляющих алкоголь, и пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Для измерения взаимосвязи между 2 переменными во всем наборе данных применяли тест ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считается статистически значимой при уровне $p < 0,05$. Очевидно, что была обнаружена статистически значимая умеренная положительная корреляция между изменениями УЗИ и ИМТ ($r = 0,484$; $p = 0,009$) – более высокий ИМТ, по-видимому, связан с более выраженными изменениями, наблюдаемыми на УЗИ.

Кроме того, в ходе анализа изменений ферментов печени и изменений, наблюдаемых при УЗИ, а также потребления алкоголя (определяемого как «да» или «нет») не отмечено значительных изменений в период вмешательства. Участники проверены на потребление алкоголя на начальном этапе исследования. В соответствии с действующими диагностическими критериями МАЖБП (стеатозной болезни печени, сопряженной с метаболической дисфункцией) лица, употребляющие алкоголь в количествах, превышающих пороговые значения для включения в исследование (>30 г/день для мужчин, >20 г/день для женщин), не допускались к участию. Применяли U-критерий Манна-Уитни. Согласно результатам потребления алкоголя (да/нет) не оказывало значительного влияния на изменения стеатоза печени по данным УЗИ и на изменения ферментов печени в исследуемой выборке. Тем не менее применение критерия Краскела-Уоллиса при анализе изменений, наблюдаемых на УЗИ, и частоты потребления алкоголя показало, что у участников, которые потребляют алкоголь чаще (ежедневно/еженедельно), выявлены значительные изменения на УЗИ, в то время как минимально пьющие и непьющие участники продемонстрировали не такие значительные изменения.

В целом U-критерий Манна-Уитни при группировании изменений, наблюдаемых на УЗИ, и категории сопутствующих заболеваний (да/нет) показал, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями средний ранг изменений, наблюдаемых на УЗИ, немного выше (14,91), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний (13,00), но эта разница незначима. В частности, у пациентов с гипертонией и СД наблюдались немного более выраженные изменения на УЗИ по сравнению с пациентами без гипертонии и СД – средний ранг составил 17,20 и 20,00; 13,00 и 13,84. Таким образом, статистическая значимость p [асимптотическая значимость (двусторонняя)] составляет 0,126 и 0,148 соответственно. Напротив, дислипидемия, по-видимому, не связана с изменениями, наблюдаемыми на УЗИ, в анализируемом наборе данных – 14,91 и 14,24 у пациентов без дислипидемии и с дислипидемией соответственно.

Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что вмешательство привело к значительному улучшению как биохимических, так и визуальных маркеров МАЖБП, сопровождавшемуся снижением уровня АЛТ и ГГТ и явным снижением стеатоза по данным УЗИ через 30 сут. Эти результаты подчеркивают реактивность гепатоцитарного повреждения и стеатоза на относительно краткосрочные вмешательства. Наблюдаемые улучшения можно, по крайней мере частично, объяснить фармакологическим воздействием аминокислот, холина и комплекса витаминов группы В. Следует принимать во внимание ограниченные возможности лечения МАЖБП – ведущей и неуклонно растущей причины хронических заболеваний печени.

Согласно результатам клинических исследований L-орнитин-L-аспартат (LOLA) оказывает гепатопротекторное действие у пациентов с МАЖБП. При этом происходит снижение повышенного уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, в частности АЛТ, и снижение концентрации тригли-

церидов в сыворотке крови, которые считаются важными биомаркерами активности заболевания. Экспериментальные исследования дополнительно демонстрируют защитное действие против окислительного стресса и перекисного окисления липидов – процессов, играющих центральную роль в прогрессировании МАЖБП [40, 41]. Помимо этих клинических и экспериментальных наблюдений, LOLA играет важную роль в снижении интоксикации аммиаком (NH_3). Эта активность тесно связана с нормализацией регуляции транспорта жирных кислот, катаболизмом аминокислот с разветвленной цепью, расходом энергии и энергетическим балансом митохондрий. Составляющие аминокислоты L-орнитин и L-аспартат – не только ключевые субстраты в детоксикации NH_3 , но также участники биосинтеза пролина и полиаминов – метаболитов, необходимых для синтеза ДНК, клеточной репликации и регенерации печени. В то время как в физиологических условиях L-орнитин и L-аспартат синтезируются *de novo* в достаточных количествах, при МАЖБП их экзогенное введение может обеспечить критическую метаболическую поддержку [42, 43]. L-аргинин, полусульфенильная (функциональная) аминокислота, получаемая из пищевых источников или эндогенного метаболизма, обладает дополнительным терапевтическим потенциалом. Он участвует в нескольких биохимических путях, включая синтез полиаминов, креатина, гомоаргинина и агматина. Важно отметить, что L-аргинин служит предшественником оксида азота (NO), ключевой сигнальной молекулы с разнообразными физиологическими функциями. Как субстрат для эндотелиальной оксида азота синтазы (eNOS) L-аргинин способен снижать АД за счет эндотелийзависимой вазодилатации и улучшать перфузию тканей. Помимо воздействия на сосуды, L-аргинин играет важную роль в нейrogenезе, детоксикации аммиака, иммунной модуляции и регуляции секреции гормонов, включая инсулин, глюкагон и гормон роста [44, 45].

Гепатостронг АМИНО форте содержит не только аминокислоты, но и витамины группы В (B_6 , B_9 и B_{12}), которые могут оказывать дополнительное гепатопротекторное и метаболическое действие. Витамин B_6 (пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин) – важный кофактор ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, липидов и глюкозы, и, поддерживая эти процессы, может способствовать профилактике метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность и МАЖБП [46, 47]. Витамин B_9 , также известный как фолат, играет важную роль в одноуглеродном метаболизме, который обеспечивает активированные одноуглеродные единицы для биосинтетических процессов, таких как синтез пурина и тимидина и метилирование гомоцистеина в метионин. Хотя НАЖБП/МАЖБП тесно сопряжены с метаболическими нарушениями, связь между уровнем фолата и МАЖБП еще не полностью установлена [48]. Выдвинуто несколько гипотез с учетом его центральной роли в одноуглеродном метаболизме. Фолат может снижать концентрацию гомоцистеина в крови посредством трансметилирования, тем самым улучшая сосудистый и метаболический гомеостаз, а также усиливать аутофагию, что может способствовать защите гепатоцитов. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании на людях пациенты с НАЖБП были рандомизированы для приема фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут или плацебо в течение 8 нед. Фолиевая кислота предотвращала повышение уровня гомоцистеина, но не приводила к статистически значимым межгрупповым улучшениям по показателям АЛТ, степени стеатоза, НОМА-IR или липидов в течение 8 нед (зарегистрированы внутригрупповые изменения). Кроме того, показано, что фолат защищает от гепатотоксичности, вызванной ацетатом свинца, путем снижения продукции ядерного фактора каппа-би (NF- κB) и интерлейкина-1 β , а также клеточного повреждения, опосредованного перекисным окислением липидов. Недавние исследования также показывают, что дефицит фолата уве-

личивает накопление липидов и продукцию лептина в адипоцитах, что указывает на то, что недостаточный уровень фолата может представлять собой дополнительный фактор риска ожирения и метаболической дисфункции [49–51]. Многочисленные исследования показали, что витамин В₁₂ существует в организме человека в двух активных формах: метилкобаламин и 5'-дезоксаденозилкобаламин, которые в основном хранятся в печени. Добавки витамина В₁₂ у пациентов с МАЖБП связаны с улучшением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, уровня глюкозы в крови натощак и уровня малондальдегида (MDA), причем значительные преимущества наблюдались в группах, получавших витамин В₁₂ [52]. Другое исследование позволило прийти к выводу, что уровни витамина В₁₂ в сыворотке крови значительно ниже у пациентов с МАЖБП. Следовательно, низкий уровень витамина В₁₂ может быть связан с МАЖБП, особенно при гепатостеатозе 2–3-й степени. В ходе недавних клинических исследований на людях добавки витамина В₁₂ (цианокобаламина 1000 мкг/сут в течение 12 нед) у пациентов с НАЖБП снизили уровень гомоцистеина и продемонстрировали благоприятные тенденции в группе по показателям глюкозы, окислительного стресса и стеатоза печени, хотя многие различия в группах статистически незначимы. Кроме того, прием в течение 3 мес коктейля из микронутриентов, включающих витамин В₁₂ плюс производные фолиевой кислоты (5-MTHF), холин и т.д., у взрослых с ожирением и метаболическим синдромом привел к значительному снижению показателей стеатоза и фиброза по сравнению с плацебо (для оценки использовались контролируемый параметр абляции и транзитная эластография) [53, 54]. В совокупности эти результаты подчеркивают, что адекватная добавка витаминов группы В играет очень важную роль при лечении пациентов с МАЖБП, поскольку они способствуют регуляции ключевых метаболических путей, снижению окислительного стресса, улучшению чувствительности к инсулину и ослаблению гепатоцеллюлярного повреждения.

Интересно, что мужчины, участвовавшие в нашем исследовании, по-видимому, получили больший терапевтический эффект, чем женщины. Это наблюдение может быть связано с различиями в регуляции обмена веществ, распределении жира или приверженности лечению у разных полов, хотя для подтверждения этих выводов необходимы дополнительные исследования. В последние годы все больше внимания уделяется изучению половых различий в связи с МАЖБП и его патогенезом [55].

Частота потребления алкоголя и наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония или диабет, определенным образом влияют на результаты, но статистическая значимость по этим критериям не была достигнута, вероятно, из-за ограниченного размера выборки.

Важно отметить, что ИМТ положительно коррелировал со степенью улучшения стеатоза, что подчеркивает центральную роль метаболической нагрузки в активности заболевания и ответе на лечение. Будучи наиболее широко применяемым антропометрическим показателем для оценки общего и центрального ожирения, ИМТ также хорошо известен как фактор риска МАЖБП [56–59].

В рамках исследования получены дополнительные данные, подтверждающие значимость ультразвуковых измерений для выявления стеатоза печени. В ходе вмешательства отмечалось статистически значимое снижение степени тяжести стеатоза. Очевидно, что могут быть и другие возможные объяснения. I. Minciuna и соавт. представили 3 ультразвуковые технологии (эластография ShearWave – SWE, ультразвук с плоской волной ослабления и ультразвук с плоской волной вязкости) для характеристики стеатоза печени. В качестве эталонного метода использовали вибрационно-контролируемую переходную эластографию с контролируемым параметром ослабления. Технология вибрационно-контролируемой переходной эластографии демонстрирует явное преимуще-

ство по сравнению с SWE в отношении измерения жесткости волокон ($p < 0,001$). Основная причина ненадежности SWE – неоднородное заполнение цветовой карты. Таким образом, многопараметрическая ультразвуковая оценка подтверждает полезность единого анализа у пациентов с хроническими заболеваниями печени [60].

В другом заявлении отмечается, что ожирение напрямую связано с ростом распространенности НАЖБП. F. Baldini и соавт. представили исследование, цель которого – охарактеризовать степень стеатоза на микро- и макроуровне печени и его корреляцию с жесткостью и дисфункцией печени. В этой работе отмечается, что у пациентов с НАЖБП наблюдается прогрессирующее увеличение жесткости печени, причем наибольшие значения отмечаются у пациентов с тяжелым стеатозом печени. Эксперименты на уровне отдельных клеток с использованием метода спектроскопии силы отдельных клеток продемонстрировали повышенную жесткость в клетках с умеренным стеатозом, но наибольшее увеличение доказано в условиях тяжелого стеатоза. Предполагается, что причина этого – цитозольные липидные капли в отдельной клетке и степень стеатоза, которые влияют на эластичность. Упомянутая стратегия оценки может стать потенциальной основой для проведения целевой терапии [61].

Вместе с тем в последнее десятилетие большое внимание уделяется искусственному интеллекту (ИИ). Благодаря точным исходным измерениям для дальнейшей разработки методов созданные ИИ алгоритмы могут давать точные результаты. Ультразвуковая эластография, используемая для измерения жесткости печени, указывает не только на проблемы, такие как отсутствие оборудования, но и на технические особенности у пациентов с ожирением и вязкость как смешанный фактор. Факторы вязкости, например воспаление, перегрузка и желтуха, могут быть связаны с повышенной жесткостью печени. Для улучшения общей производительности можно рассмотреть U-Net для сегментации поверхности печени и ResNet-50 для классификации. Этот метод – ценный подход к сегментации контуров левой доли печени. Кроме того, он кажется полезным для выявления наличия или отсутствия неровностей контуров в левой доле печени. Также было дано объяснение того, как происходит основанное на ИИ прогнозирование фиброза печени с помощью анализа изображений у пациентов с МАЖБП [62].

Для точного определения влияния фармакологических средств на МАЖБП в различных популяциях и выявления сопутствующих факторов потребуется сбор дополнительных данных. Одно из ограничений этого исследования – относительно небольшая группа участников для оценки факторов влияния и корреляций. К примеру, некоторые прогнозируемые связи, например между сопутствующими заболеваниями, потреблением алкоголя, курением и изменениями, наблюдаемыми на УЗИ, могут скорее указывать на низкую достоверность, чем на реальное отсутствие связи. Небольшой размер когорты отчасти объясняет, почему результаты не всегда можно экстраполировать на более широкие популяции, например, в выполненных расчетах может не учитываться вариабельность реакций ферментов печени или изменений, наблюдаемых при УЗИ, в более крупных популяциях. Авторы не могут исключить, что анализ с учетом пола, сопутствующих заболеваний или факторов образа жизни из-за уменьшенного размера выборки в каждой группе мог повлиять на изменения ферментов печени и/или изменения, наблюдаемые на УЗИ. Несмотря на упомянутые ограничения, наблюдаемые результаты позволяют сформулировать ценную гипотезу. Следовательно, для подтверждения этих предварительных результатов необходимо провести более крупное многоцентровое исследование, в котором будут выявлены связи между полом и изменениями ферментов печени, ИМТ и изменениями, наблюдаемыми на УЗИ, а также влияние снижения потребления алкоголя.

В целом результаты исследования подтверждают концепцию, согласно которой метаболические факторы критически влияют на прогрессирование МАЖБП и должны оставаться ключевыми целями в терапевтических стратегиях.

Данное исследование было поисковым, а размер выборки определялся не формальным априорным расчетом мощности, а возможностью реализации (наличие участников в течение периода исследования). В связи с этим исследование может оказаться недостаточно мощным для выявления небольших и умеренных эффектов, и его результаты следует интерпретировать как предварительные и позволяющие сформулировать гипотезы. Необходимо подтверждение результатов в более крупных исследованиях с достаточной мощностью.

Заключение

Ожидается, что аминокислоты и комплекс витаминов группы В будут эффективны при лечении ранней стадии стеатогепатоза и стеатогепатита, снижении уровня АСТ/АЛТ и уменьшении накопления жировых клеток в печени. Необходимы дальнейшие исследования для оценки стандартизованного лечения МАЖБП.

Раскрытие конфликта 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 (Рижский университет им. Паула Страдыня, протокол №5-1/238/2018). 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 (Riga Stradins University, Minutes No. 5-1/238/2018). 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.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/Reference

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Hepatology*. 2023;78:1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520

2. Rinella ME, Sookoian S. From NAFLD to MASLD: Updated Naming and Diagnosis Criteria for Fatty Liver Disease. *J Lipid Res*. 2024;65(1):100485. DOI:10.1016/j.lip.2023.100485
3. Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, Incidence, and Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asia, 1999–2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:389-98. DOI:10.1016/s2468-1253(19)30039-1
4. Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The Impact of Macronutrient Intake on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Front Nutr*. 2021;8:640557. DOI:10.3389/fnut.2021.640557
5. Li Y, Yang P, Ye J, et al. Updated Mechanisms of MASLD Pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):117. DOI:10.1186/s12944-024-02108-x
6. Wang D, Xu Y, Zhu Z, et al. Changes in the Global, Regional, and National Burdens of NAFLD from 1990 to 2019: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Nutr*. 2022;9:1047129. DOI:10.3389/fnut.2022.1047129
7. Huang DQ, Singal AG, Kono Y, et al. Changing Global Epidemiology of Liver Cancer from 2010 to 2019: NASH Is the Fastest Growing Cause of Liver Cancer. *Cell Metab*. 2022;34(7):969-77.e2. DOI:10.1016/j.cmet.2022.05.003
8. Ge X, Zheng L, Wang M, et al. Prevalence Trends in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease at the Global, Regional and National Levels, 1990–2017: A Population-Based Observational Study. *BMJ Open*. 2020;10(8):e036663. DOI:10.1136/bmjopen-2019-036663
9. Wang T, George J, Zheng M. Metabolic (Dysfunction) Associated Fatty Liver Disease: More Evidence and a Bright Future. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(6):849-52. DOI:10.21037/hbsn-21-352
10. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in the Overweight and Obese Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20-30. DOI:10.1016/s2468-1253(22)00317-x
11. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21. DOI:10.1002/hep.20701
12. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Case Definitions for Inclusion and Analysis of Endpoints in Clinical Trials for Nonalcoholic Steatohepatitis through the Lens of Regulatory Science. *Hepatology*. 2018;67(5):2001-12. DOI:10.1002/hep.29607
13. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EA-SO) (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
14. Wong VW, Chan W, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017 – Part 1: Definition, Risk Factors and Assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):70-85. DOI:10.1111/jgh.13857
15. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
16. Zatloukal K, French SW, Stumptner C, et al. From Mallory to Mallory-Denk Bodies: What, How and Why? *Exp Cell Res*. 2007;313(10):2033-49. DOI:10.1016/j.yexcr.2007.04.024
17. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080-6. DOI:10.1016/j.metabol.2015.11.008
18. Radu F, Potcovaru C, Salmen T, et al. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):614. DOI:10.3390/diagnostics13040614
19. Ioannou GN. Epidemiology and Risk-Stratification of NAFLD-Associated HCC. *J Hepatol*. 2021;75(6):1476-84. DOI:10.1016/j.jhep.2021.08.012
20. Sanyal AJ. Past, Present and Future Perspectives in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):377-86. DOI:10.1038/s41575-019-0144-8
21. Cataldo I, Sargognato S, Sacchi D, et al. Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pathologica*. 2021;113(3):194-202. DOI:10.32074/1591-951x-242
22. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
23. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
24. Monelli F, Venturelli F, Bonilauri L, et al. Systematic Review of Existing Guidelines for NAFLD Assessment. *Hepatoma Research*. 2021;7:25. DOI:10.20517/2394-5079.2021.03
25. Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, et al. Noninvasive Biomarkers in NAFLD and NASH – Current Progress and Future Promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):461-78. DOI:10.1038/s41575-018-0014-9
26. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
27. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.043
28. Wong VW, Tak WY, Goh GB, et al. Performance of Noninvasive Tests of Fibrosis among Asians, Hispanic, and Non-Hispanic Whites in the STELLAR Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(1):90-102.e6. DOI:10.1016/j.cgh.2022.01.015

29. Wong VW, Zelber-Sagi S, Cusi K, et al. Management of NAFLD in Primary Care Settings. *Liver Int.* 2022;42(11):2377-89. DOI:10.1111/liv.15404
30. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1356-64. DOI:10.1007/s10620-016-4079-4
31. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with Diet, Physical Activity and Exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-46. DOI:10.1016/j.jhep.2017.05.016
32. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2018;42(Suppl. 1):S90-102. DOI:10.2337/dci19-s009
33. Raschi E, Mazzotti A, Poluzzi E, et al. Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease: Focus on Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(17):1903-14. DOI:10.1080/14656566.2018.1531126
34. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and Safety of Anti-Hyperglycaemic Drugs in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with or without Diabetes: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 2020;46(6):427-41. DOI:10.1016/j.diabet.2019.12.007
35. Kalavalapalli S, Bril F, Guingab J, et al. Impact of Exenatide on Mitochondrial Lipid Metabolism in Mice with Non-alcoholic Steatohepatitis. *J Endocrinol.* 2019;241(3):293-305. DOI:10.1530/joe-19-0007
36. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-835. DOI:10.1097/hep.0000000000000323
37. He W, Xu Y, Ren X, et al. Vitamin E Ameliorates Lipid Metabolism in Mice with Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Nrf2/CES1 Signaling Pathway. *Dig Dis Sci.* 2019;64(11):3182-91. DOI:10.1007/s10620-019-05657-9
38. Uchida D, Takaki A, Adachi T, Okada H. Beneficial and Paradoxical Roles of Anti-Oxidative Nutritional Support for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2018;10(8):977. DOI:10.3390/nu10080977
39. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63-8. DOI:10.1159/000491429
40. Voloshin I, Hahn-Obercyger M, Anavi S, Tirosh O. L-Arginine Conjugates of Bile Acids—a Possible Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Lipids Health Dis.* 2014;13:69. DOI:10.1186/1476-511x-13-69
41. Canbay A, Gotze O, Kucukoglu O, et al. L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) Normalizes Metabolic Parameters in Models of Steatosis, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Pharmaceutics.* 2024;16(4):506. DOI:10.3390/pharmaceutics16040506
42. Kircheis G, Luth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs.* 2019;79(Suppl. 1):23-9. DOI:10.1007/s13226-018-1023-2
43. Oleshchuk OM, Datsko VA, Loi HY, et al. Hepatoprotective Effects of L-Ornithine-L-Aspartate in Toxic Liver Injury. *Pharmacol Online.* 2021;3:146-55.
44. Hadi A, Arab A, Moradi S, et al. The Effect of L-Arginine Supplementation on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Nutr.* 2019;122(9):1021-32. DOI:10.1017/s0007114519001855
45. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, et al. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. DOI:10.1007/978-3-030-74180-8_10
46. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in Health and Disease. *Nutrients.* 2021;13(9). DOI:10.3390/nu13093229
47. Wang J, Zhang C, Zhang Z, et al. BL153 Partially Prevents High-Fat Diet Induced Liver Damage Probably via Inhibition of Lipid Accumulation, Inflammation, and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:674690. DOI:10.1155/2014/674690
48. Liu Z, Zeng Y, Shen S, et al. Association between Folate and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among US Adults: A Nationwide Cross-Sectional Analysis. *Chin Med J.* 2023;136(2):233-5. DOI:10.1097/cm9.0000000000002516
49. Chan C, Chan P, Lin B. Folate Deficiency Increased Lipid Accumulation and Leptin Production of Adipocytes. *Front Nutr.* 2022;9:852451. DOI:10.3389/fnut.2022.852451
50. Tripathi M, Singh BK, Zhou J, et al. Vitamin B12 and Folate Decrease Inflammation and Fibrosis in NASH by Preventing Syntaxin 17 Homocysteinylation. *J Hepatology.* 2022;77(5):1246-55. DOI:10.1016/j.jhep.2022.06.033
51. Molaqanbari MR, Zarringol S, Talari HR, et al. Effects of Folic Acid Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, and Insulin Resistance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res.* 2023;12:103. DOI:10.4103/abr.abr_90_22
52. Abe RA, Masroor A, Khorochkov A, et al. The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855. DOI:10.7759/cureus.16855
53. Koplaj M, Gulcan E, Ozkan F. Association between Serum Vitamin B₁₂ Levels and the Degree of Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Investig Med.* 2011;59(7):1137-40. DOI:10.2310/jim.0b013e31822a29f5
54. Talari HR, Molaqanbari MR, Mokfi M, et al. The Effects of Vitamin B₁₂ Supplementation on Metabolic Profile of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Sci Rep.* 2022;12(1):14047. DOI:10.1038/s41598-022-18195-8
55. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457-69. DOI:10.1002/hep.30626
56. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Therapeutics. *Metabolism.* 2019;92:82-97. DOI:10.1016/j.metabol.2018.11.014
57. Pang Q, Zhang JY, Song SD, et al. Central Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk after Adjusting for Body Mass Index. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1650-62. DOI:10.3748/wjg.v21.i5.1650
58. Reis SS, Callejas GH, Marques RA, et al. Correlation between Anthropometric Measurements and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Individuals with Obesity Undergoing Bariatric Surgery: Cross-Sectional Study. *Obes Surg.* 2021;31(8):3675-85. DOI:10.1007/s11695-021-05470-2
59. Xing J, Guan X, Zhang Q, et al. Triglycerides Mediate Body Mass Index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Obesity Facts.* 2021;14(2):190-6. DOI:10.1159/000514848
60. Minciuna I, Taru M, Fodor A, et al. Multiparametric Ultrasound Evaluation of Liver Fibrosis, Steatosis, and Viscosity in Patients with Chronic Liver Disease. *Med Ultrason.* 2024;26(2):117-24. DOI:10.11152/mu-4327
61. Baldini F, Khalil M, Bartolozzi A, et al. Relationship between Liver Stiffness and Steatosis in Obesity Conditions: In Vivo and In Vitro Studies. *Biomolecules.* 2022;12(5):733. DOI:10.3390/biom12050733
62. Fujii I, Matsumoto N, Ogawa M, et al. Artificial Intelligence and Image Analysis-Assisted Diagnosis for Fibrosis Stage of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Using Ultrasonography: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(22):2585. DOI:10.3390/diagnostics14222585

Информация об авторах / Information about the authors

Polina Zalizko – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Университета Латвии, Центр гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии Клинической университетской больницы Рижского университета им. Паула Страдыня, клиника «Оливия». E-mail: polina.zalizko@lu.lv

Natalija Murane – студентка VI курса Университета Латвии

Klinta Luize Sprudza – д-р мед. наук, фак-т медицины Рижского университета им. Паула Страдыня

Jelena Ivanova – гастроэнтеролог, Центр гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии Клинической университетской больницы Рижского университета им. Паула Страдыня, клиника «Оливия»

Polina Zalizko – D. Sci. (Med.), University of Latvia, Riga Stradins University, Olivia Clinic. E-mail: polina.zalizko@lu.lv; ORCID: 0000-0003-3657-6418

Natalija Murane – Student, University of Latvia

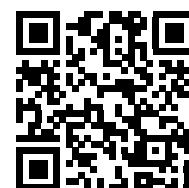
Klinta Luize Sprudza – D. Sci. (Med.), Riga Stradins University. ORCID: 0009-0001-6686-021X

Jelena Ivanova – gastroenterologist, Riga Stradins University, Olivia Clinic

Статья поступила в редакцию / Submitted: 29.10.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 01.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Клинический случай ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомы почки с синдромом диссеминации в легких

Л.И. Целищева¹, Е.И. Афанасьев², Е.А. Ларионова³, А.Д. Перевощикова⁴, Д.В. Ополонский²

¹ГБУЗ Свердловской области «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Екатеринбург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

⁴БУЗ УР «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Российская Федерация

Аннотация

Заблеваемость ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) продолжает расти на протяжении последних нескольких десятилетий и вызывает серьезную озабоченность среди специалистов здравоохранения. ВИЧ разрушает иммунную систему, значительно снижая ее защитные функции и повышая уязвимость организма к развитию онкологических заболеваний. По мнению различных авторов, злокачественные новообразования (ЗНО) при ВИЧ-и отличаются агрессивностью, и в большинстве случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях, когда характерным является поражение отдаленных от первичного очага органов и систем. Не последнюю роль в этом играет длительная диагностика ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов, связанная со сложностью трактовки данных исследований и схожестью клинической картины онкологического процесса и целого ряда заболеваний и состояний, сопутствующих ВИЧ. Снижение числа CD4+ клеток, неэффективность ответов CD8+ клеток и связанная с этим иммунная дисрегуляция ведут к ослаблению локального иммунологического надзора. Также существенное значение имеет функциональная активность CD4+ клеток, от которой зависят процессы распознавания опухолевых антигенов, выработка эффективных противоопухолевых антител, а также ответ на вторжение онкогенных вирусов – еще одна патогенетически значимая причина развития ЗНО на фоне ВИЧ-и. Вероятно, совокупность этих нарушений способствует ранней генерализации опухолевого процесса уже на начальных стадиях заболевания, с выраженным поражением вне лимфатических узлов и систем, что обусловлено отсутствием препятствий для гематогенного распространения опухоли. Такая ранняя генерализация служит дополнительным подтверждением существенных нарушений противоопухолевого иммунологического контроля у ВИЧ-инфицированных на всех этапах развития ЗНО. В связи с этим для групп риска крайне важно повышать уровень онкологической настороженности, регулярно проходить медицинские обследования и своевременно выявлять возможные осложнения. Настоящее исследование представляет клинический случай пациента 30 лет, у которого развились неходжкинская лимфома почки и синдром диссеминации в легких на фоне ВИЧ-и. Такие данные помогают лучше понять сложности диагностики и лечения этого сочетания заболеваний, а также предоставляют ценную информацию для улучшения медицинской помощи пациентам с ВИЧ-и.

Ключевые слова: лимфома почки, неходжкинская лимфома, ВИЧ-инфекция, синдром диссеминации, злокачественные новообразования

Для цитирования: Целищева Л.И., Афанасьев Е.И., Ларионова Е.А., Перевощикова А.Д., Ополонский Д.В. Клинический случай ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомы почки с синдромом диссеминации в легких. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):794–799.

DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203417

CASE REPORT

A clinical case of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma of the kidney with pulmonary dissemination syndrome. Case report

Liudmila I. Tselishcheva¹, Efim I. Afanasiev², Ekaterina A. Larionova³, Alina D. Perevoshchikova⁴, Dmitriy V. Opolonskiy²

¹Regional Clinical Medical Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ekaterinburg, Russian Federation

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

³Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁴Bureau of Forensic Medicine, Izhevsk, Russian Federation

Abstract

The incidence of HIV infection continues to rise over the past several decades, causing serious concern among healthcare professionals. Human Immunodeficiency Virus (HIV) destroys the immune system, significantly reducing its protective functions and increasing the body's vulnerability to the development of oncological diseases. According to various authors, HIV-associated neoplasms tend to be more aggressive, and in most cases, the diagnosis is made at advanced stages, when the neoplasm has often spread to organs and systems distant from the primary site. A significant factor in this is the prolonged diagnosis of oncological diseases in HIV-infected patients, which is related to the complexity of interpreting research data and the similarity of the clinical picture of oncological processes with a range of other diseases and conditions associated with HIV. The reduction in CD4+ cell counts, the ineffectiveness of CD8+ cell responses, and the resulting immune dysregulation lead to a weakening of local immune surveillance. The functional activity of CD4+ cells is also crucial, as it influences tumor antigen recognition, the production of effective anti-tumor antibodies, and the response to oncogenic viral invasion – another pathogenetic factor contributing to the development of oncological diseases in the context of HIV. Likely, this contributes to early tumor dissemination even at initial disease stages, with pronounced involvement of extralymphatic organs and systems, due to the absence of barriers to hematogenous metastasis. Such early dissemination serves as additional evidence of significant impairments in anti-tumor immune control in HIV-infected individuals at all stages of malignant neoplasm development. Therefore, it is critically important for at-risk groups to maintain vigilance, undergo regular medical examinations, and promptly identify potential complications. This study presents a clinical case of a 30-year-old patient who developed non-Hodgkin's lymphoma and disseminated lung syndrome against the background of HIV infection. These data help to better understand the challenges of diagnosing and treating this combination of diseases and provide valuable information for improving medical care for patients with HIV.

Keywords: lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, HIV-infection, disseminated syndrome, neoplasms

For citation: Tselishcheva LI, Afanasiev EI, Larionova EA, Perevoshchikova AD, Opolonskiy DV. A clinical case of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma of the kidney with pulmonary dissemination syndrome. Case report. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):794–799.

DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203417

Введение

В последние десятилетия наблюдается тревожная тенденция роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) вследствие значительного увеличения числа людей, употребляющих внутривенные наркотические средства, а также из-за несвоевременного обращения больных ВИЧ-и за медицинской помощью, которое, ко всему прочему, ведет к распространению вируса половым путем. Вследствие пониженной иммунологической реактивности у больных ВИЧ-и вероятность развития туберкулеза (ТБ) в 20–58,6 раз больше, чем у тех, кто не заражен ВИЧ [1]. Доля таких больных с сочетанным заболеванием среди впервые выявленных выросла с 2014 по 2024 в России на 34,3%, наиболее высокий уровень показателя отмечался в 2021 г. – 25,9% [2]. Поскольку такая коинфекция дает взаимные преимущества обоим заболеваниям и приводит к ускорению их развития [3], в 2021 г. уже каждый четвертый впервые выявленный и вставший на учет больной ТБ имел ВИЧ-и [1]. Пик заболеваемости ТБ и ВИЧ-и приходится на возраст 35–44 года [4].

В Удмуртской Республике, как и в России, в период с 2014 по 2024 г. можно проследить тенденцию увеличения сочетанной патологии ВИЧ/ТБ: в 2024 г. выявлено 122 случая, что на 25,4% выше, чем 10 лет назад [5–7]. В 2024 г. в Удмуртии по официальным данным зафиксировано 414 случаев впервые выявленных больных с активным ТБ, из которых 29,5% больных ВИЧ-и.

Вследствие выраженного клеточного иммунодефицита, несомненно, больше рисков развития онкологических процессов (40% из них составляют лимфомы), которые возникают в 30–900 раз чаще, чем в неинфицированной популяции, и которые становятся одной из основных причин летального исхода у таких пациентов [8–12]. На долю лимфом, возникающих в III–IV стадии ВИЧ-и и определяющих СПИД, приходится от 3 до 18% [13].

Исход лимфомы у ВИЧ-и-пациентов напрямую зависит от своевременности постановки диагноза злокачественного новообразования, которое, в свою очередь, осложнено неспецифической клинической симптоматикой [8, 14, 15]. К моменту подтверждения диагноза у многих больных имеется поздняя стадия лимфомы [16], и, даже несмотря на проводимую терапию, прогноз остается неблагоприятным [17].

У пациентов с лимфомой, как правило, развивается лимфаденопатия, которая может выявляться также и у ВИЧ-инфицированных людей, но быть результатом различных других причин, включая вторичные инфекции, ТБ, метастазы и другие злокачественные новообразования. В диагностике лимфом самый доступный метод – морфологическое исследование ткани лимфатического узла. Оно позволяет точно определить тип опухоли и стадию заболевания, поэтому в таком исследовании необходима особая внимательность.

Описание клинического случая

Пациент М., 30 лет, переведен в БУЗ УР БСМЭ из городской клинической больницы (ГКБ) с жалобами на боли ноющего характера в животе, появление которых ни с чем не связывает, боли в поясничной области справа, усиливавшиеся при движении. Пациент ощущал боль в положении лежа на спине, боли в грудной клетке, больше с правой стороны тела, тяжесть в груди, выраженную общую слабость, также наблюдалась одышка при минимальных физических нагрузках, редкий кашель, снижение массы тела на 10 кг за 3 мес до 47 кг. Рост 170 см. Температура тела нормальная. Appetit снижен. Плохой сон из-за выраженного болевого синдрома. Питание понижено.

Анамнез жизни: не женат, детей нет. В местах лишения свободы не находился. Перенесенные заболевания: эпидемический паротит в детстве, ОРВИ, ВИЧ-и, гепатит С. Эпилептические припадки на фоне употребления алко-

голя, психоактивных веществ. Контакт с больными ТБ отрицает. Курение по 20 сигарет в день. Употребление алкоголя и психоактивных веществ. Аллергоанамнез без особенностей.

Анамнез заболевания: информирован о ВИЧ-статусе 16.06.2022. Анамнез приема антиретровирусной терапии: с 22.08.2022 ЗТС+ТДФ+ЕФV (ламивудин/тенофовир/эфаверенз). Приверженность лечению низкая.

Описанная ситуация началась с середины декабря 2023 г. Обратился в ЦРБ по временному месту жительства в начале января 2024 г. Проведены исследования: ультразвуковая диагностика (УЗИ) почек, где выявлены признаки диффузной патологии паренхимы левой почки по типу острого пиелонефрита. Также проведены полный анализ крови (ПАК), полный анализ мочи (ПАМ), в которых имелись признаки воспаления. На основании анализов назначена антибиотикотерапия, которой пациент не следовал. Состояние пациента ухудшилось: наблюдалось повышение температуры тела до 38,6°C, общая слабость, боли в поясничной области сохранялись.

Далее с 15.01.2024 по 19.01.2024 находился на стационарном лечении в урологическом отделении в ГКБ, в которую самостоятельно обратился за медицинской помощью, где проходил лечение с диагнозом «острый левосторонний пиелонефрит». Назначено лечение: кеторолак, левофлоксацин, метронидазол. Выписан с улучшением.

Проведены лабораторные исследования за период госпитализации:

ПАК: WBC (лейкоциты) – $6,8 \times 10^9/\text{л}$, RBC (эритроциты) – $4,15 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB (гемоглобин) – 123 г/л, PLT (тромбоциты) – $211 \times 10^9/\text{л}$. Заключение: снижение HGB.

Биохимический анализ крови: мочевины – 4,6 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л. Заключение: без изменений.

Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) – 74%, фибриноген – 3,7 г/л. Заключение: без изменений.

С 01.02.2024 по 14.02.2024 повторная госпитализация в ГКБ в урологическое отделение с тем же диагнозом. На фоне лечения в стационаре появился кашель с бурой мокротой, позже кашель с прожилками крови. Боли в грудной клетке слева уменьшились, справа – без изменений.

Результаты лабораторной диагностики:

Определение РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом полимеразной цепной реакции: отрицательный.

ПАК: WBC – $8,1 \times 10^9/\text{л}$, RBC – $4,45 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB – 120 г/л, PLT – $316 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания RBC (СОЭ) – 35 мм/ч. Заключение: снижение HGB, повышение СОЭ.

Посев мочи на аэробные и факультативные анаэробные условно-патогенные микроорганизмы: отрицательный.

Полимеразная цепная реакция ПНК ВИЧ: менее 250 коп/мл, CD4 – 450 кл/мкл, CD8 – 605 кл/мкл.

Результаты инструментальных исследований:

Компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП): правая почка размерами 108 мм, левая – 131 мм, паранефральная клетчатка слева тяжистая. Заключение: КТ-картина левостороннего пиелонефрита.

19.02.2024. Пациент самостоятельно обратился в приемное отделение после выписки, где рекомендована консультация фтизиатра на основании ухудшения состояния и рентгенографии ОГК: разнокалиберные множественные образования с нечеткими контурами с перифокальной зоной «матового стекла». Диссеминированный процесс в легких неясного генеза (рис. 1). Также проведена спиральная КТ ОГК (СКТ ОГК): в прикорневой области $S_{4,7,8}$ правого легкого и $S_{3,8}$ левого легкого шаровидные разнокалиберные солидные образования с нечеткими контурами, с перифокальной зоной «матового стекла». Диссеминированный процесс в легких неясного генеза. Изменения могут соот-

ветствовать пневмоцистной пневмонии, нельзя исключить ТБ легких. Рекомендовано проведение СКТ-контроля в динамике через 3–4 нед, микроскопии мокроты на кислотоустойчивые бактерии.

УЗИ ОБП, почек: признаки деформации желчного пузыря, диффузной патологии паренхимы левой почки по типу острого пиелонефрита, уретропиелокаликоектазии слева. Рекомендовано проведение КТ ОБП. Диаскин-тест (DST): отрицательный.

С 05.03.2024 по 19.03.2024 пациент проходил лечение в стационаре ГКБ: внебольничная двусторонняя полисегментарная прикорневая пневмония, тяжелое течение, с множественными очаговыми изменениями в легких. Пневмоцистная пневмония? ВИЧ-и, стадия 4В, желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Хронический калькулезный холецистит. Гепатомегалия, метастазы? в печени. Объемное образование левой почки (BL)?

Пациенту назначено лечение: цефтриаксон, дротаверин, левофлоксацин, Бисептол, амброксол, преднизолон, Церукал, панкреатин, фуросемид, кеторолак, гепарин, этамзилат натрия, омега-3. На фоне данного лечения улучшений не отмечалось.

Проведены лабораторные исследования:

ПАК: лейкоцитоз до $14,16 \times 10^9$ /л.

Суммарные антитела к бледной трепоне: отрицательный результат.

ПАМ: цвет мочи – соломенно-желтый, прозрачность – прозрачная, относительная плотность – 1011 г/л, белок – 260 мг/л, плоский эпителий – 0–1–2 в поле зрения, переходный эпителий – 0–0–1 в поле зрения, WBC – 4–10 в поле зрения, RBC – 0–1–3 в поле зрения, RBC измененные – 0–1–3 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 0 в поле зрения, слизь (+), бактерии (-). Заключение: легкая степень протеинурии.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,7 ммоль/л, общий белок – 62 г/л, альбумин – 26 г/л, креатинин – 89 мкмоль/л, мочевины – 3,68 ммоль/л, натрий – 130 ммоль/л, калий – 4,68 ммоль/л. Заключение: гипоальбуминемия, гипонатриемия. С-реактивный белок (СРБ) – 138,9 мг/л от 06.03.2024 (норма до 5 мг/л), 148,4 мг/л от 16.03.2024. Заключение: нарастание СРБ. Лактатдегидрогеназа – 390 Ед/л (норма 195–400 Ед/л).

Коагулограмма: ПТИ – 61,2%, международное нормализованное отношение – 1,34, активированное частичное тромбoplastинное время – 35,3 с, фибриноген – 6,5 г/л. Заключение: снижение ПТИ, повышение международного нормализованного отношения, фибриногена.

06.03.2024, 07.03.2024, 11.03.2024 – микроскопическое исследование мокроты: кислотоустойчивые микобактерии (-).

Антитела к гепатиту С – положительный результат.

Результаты инструментальных методов диагностики:

СКТ ОГК: множественные двусторонние очаги диссеминации с отрицательной динамикой от 20.02.2024 – увеличилось количество и размеры очагов. Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 130 в минуту, тахикардия, короткий интервал PQ, вертикальное положение электрической оси сердца. КТ ОГК: КТ-картина соответствует диссеминированному ТБ легких. Отрицательная динамика с 20.02.2024. Прикорневые узловые образования (вероятнее, бронхопульмональная лимфаденопатия). Левосторонний малый гидроторакс.

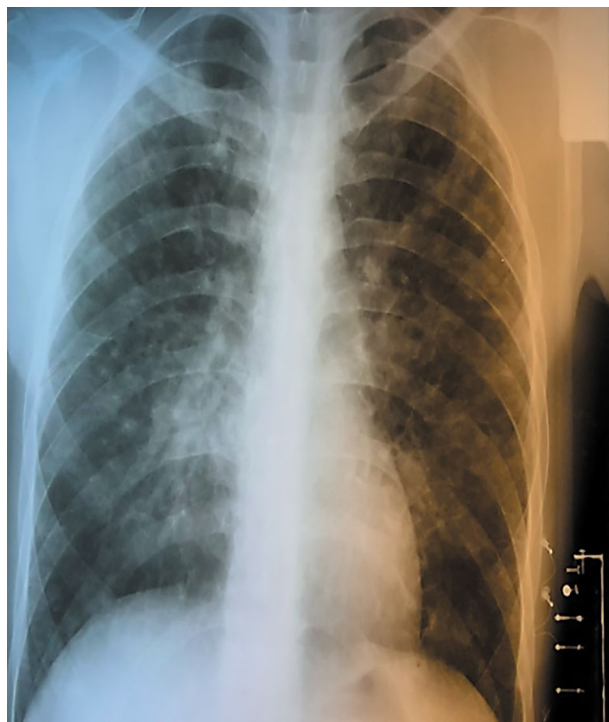
Пациент переведен в ТБ-больницу для проведения дифференциальной диагностики.

19.03.2024 пациент взят на диспансерный учет по решению врачебной комиссии с диагнозом «диссеминированный ТБ легких в фазе инфильтрации. ТБ внутригрудных лимфатических узлов, I группа диспансерного учета, микобактерий ТБ (МБТ) (-)». Назначено лечение.

При осмотре жалобы на выраженные интенсивные боли в поясничной области с иррадиацией в область живота, не

Рис. 1. Рентгенография ОГК пациента М.

Fig. 1. CXR of patient M.



купируются нестероидными противовоспалительными средствами, боли усиливаются при движении, пациент не может лежать на спине. Ломота во всем теле. Боли в грудной клетке, одышка при минимальной физической нагрузке, выраженная общая слабость.

Состояние тяжелое, сознание ясное: 15 баллов по шкале Глазго, положение активное в пределах палаты. Питание пониженное. Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски, сухие. Периферические паховые лимфатические узлы увеличены до 3–5 см в диаметре, плотные, болезненные при пальпации. Пальпируется несколько объемных образований в поясничной области справа и околопупочной области. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук легочной, дыхание проводится с обеих сторон везикулярное, жесткое, ослаблено справа. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Сухие хрипы. Периферические сосуды не изменены. Патологические шумы отсутствуют. Частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту. Артериальное давление – 105/65 мм рт. ст. Язык влажный, обильно обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный во всех отделах, больше в надлобковой области, перистальтика выслушивается, газы отходят, синдромы раздражения брюшины отсутствуют. Печень увеличена, выступает на 2 см из-под края реберной дуги, чувствительная. Селезенка не пальпируется. Органы мочевыделительной системы: почки не пальпируются, симптом сотрясения положительный слева. Мочиспускание частое, болезненное, диурез достаточный, соответствует водной нагрузке.

Проведена консультация хирурга, в результате которой рекомендована биопсия увеличенного пахового лимфатического узла. Пациент отказался от проведения манипуляции.

Результаты лабораторных исследований:

ПАК: RBC – $3,23 \times 10^{12}$ /л, HGB – 90 г/л, WBC – $18,6 \times 10^9$ /л, WBC – $18,6 \times 10^9$ /л, NEU (нейтрофилы) – 86,7%, LYMPH (лимфоциты) – 7,1%, PLT – 293×10^9 /л, СОЭ – 67 мм/ч. Заключение: анемия 2-й степени, лейкоцитоз, нейтрофилия, лимфоцитопения, повышенное СОЭ.

ПАМ: цвет мочи – соломенно-желтый, прозрачность – слегка мутная, относительная плотность – 1015 г/л, бе-

Рис. 2. Макропрепарат почки.**Fig. 2. Gross kidney specimen.**

лок – 411 мг/л, плоский эпителий – 1–4 в поле зрения, переходный эпителий – 0–1–4 в поле зрения, WBC – 1–6 в поле зрения, RBC – 8–18 в поле зрения, RBC измененные – 8–18 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 0–1–2 в поле зрения, слизь (++) , бактерии (+). Заключение: легкая степень протеинурии, эритроцитурия, бактериурия.

Микроскопическое исследование мочи: кислотоустойчивые бактерии (-).

Посев мочи: МБТ (-).

Результаты инструментальных исследований:

УЗИ ОБП: УЗ-признаки гепатомегалии. Метастазы в печени. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, VL. Реактивные изменения внутри- и забрюшинных лимфатических узлов.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Диссеминированный ТБ обоих легких I ГДУ, МБТ (-), ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение? Пневмоцистная пневмония?

Осложнения: дыхательная недостаточность I-й степени.

Сопутствующие заболевания: болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции. ВИЧ-и 4В, прогрессирование на антиретровирусной терапии. МБТ (-). Забрюшинная лимфоаденопатия. Очаги в печени, вероятнее воспалительного характера. Образование печени, МТС? Образование почки. VL? ЖКБ, калькулезный холецистит. Гепатомегалия.

Рекомендовано:

1. Консультация онколога.
2. Консультация гематолога.
3. СКТ ОБП.
4. Биопсия увеличенного пахового лимфатического узла.

21.03.2024 – СКТ ОБП: увеличение печени за счет наличия гиперденсных очагов диаметром до 25 мм, с нечетким контуром, плотность паренхимы не изменена. Очаги воспалительного характера. Левая почка увеличена, в паренхиме определяется гиперденсный очаг диаметром 53 мм, с нечетким контуром. Нельзя исключить специфическую этиологию. Левый надпочечник резко увеличен до 40 мм.

Чашечно-лоханочные системы расширены. В базальных отделах легких – множественные полиморфные очаги диаметром до 11 мм. Вероятно, специфической этиологии.

Результаты лабораторных показателей от 21.03.2024:

Микроскопический анализ мокроты: КУМ (-).

ПАК: RBC – $2,9 \times 10^{12}/л$, HGB – 79 г/л, MCHC – 282 г/л (норма 320–350 г/л), MCH – 24,6 пг (норма 80–95 пг), WBC – $22 \times 10^9/л$, зернистая токсичность нейтрофилов (++) , PLT – $293 \times 10^9/л$, СОЭ – 67 мм/ч. Заключение: анемия 2-й степени, выраженный лейкоцитоз, повышенное СОЭ.

Остаточный азот – 37,1 ммоль/л, СРБ – 96 мг/л, альбумин – 26,1 г/л. Заключение: гиперазотемия, гипоальбуминемия, повышенная СОЭ.

Анализируя изменения показателей крови и мочи на всем протяжении госпитализации, можно сделать вывод об их прогрессирующей отрицательной динамике. Происходило выраженное увеличение количества WBC, СРБ, СОЭ, остаточного азота, снижение показателей красной крови, что привело к анемии 2-й степени, снижение альбумина крови, лимфоцитов, повышение RBC, белка, бактерий в моче.

Сравнивая результаты инструментальных исследований, можно также заметить прогрессирующее развитие патологических изменений: увеличение старых и появление новых очагов в легких, печени и почках. Все эти изменения происходят на фоне ухудшения клинической картины, в том числе усиления болевого синдрома.

27.03.2024 – осмотр лечащего врача: жалобы на боль в грудной клетке, больше справа. Тяжесть в груди, одышка в покое, кашель редкий, выраженная общая слабость, повышение температуры до 38,8°C. Состояние тяжелое. Положение вынужденное ортопное. Конституция астеническая. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Частота дыхательных движений – 24 в минуту. SpO₂ – 91% на увлажненном кислороде. АД – 130/90 мм рт. ст. Пульс – 119 ударов в минуту. Симптом сотрясения положительный слева.

27.03.2024 – вызов в палату. У пациента отсутствуют признаки жизни. Констатирована смерть.

Результаты аутопсии от 27.03.2024:

Правый надпочечник пирамидальной формы, слоистый, корковый слой желтый, мозговой коричневый, без кровоизлияний. Левый надпочечник неправильной формы, размерами 4,5×2,0 см, на разрезе серо-коричневый, корковое и мозговое вещество стерто, без кровоизлияний, с участками распада тканей. Околопочечная жировая клетчатка выражена умеренно, хорошо отделяется. Правая почка бобовидная, плотной консистенции, красно-коричневого цвета, 9,5×5,0×2,5 см, вес 173 г, фиброзная капсула снимает легко, обнажая гладкую поверхность, ткань на разрезе серо-розовая на уровне коркового вещества, красно-коричневая на уровне мозгового вещества. Левая почка представлена неправильно-округлым, плотным объемным образованием размерами 13,0×5,0×3,5 см, вес 215 г. На разрезе корковое, мозговое вещество почек не дифференцируется, ткань бело-серая, с множественными участками мелкоочечных кровоизлияний и участками распада. Лоханка резко расширена, умеренно обложена жировой тканью. Мочеточники проходимы (рис. 2).

В плевральных полостях множество плотных спаек, разделяются с трудом тупым способом. Доли легких плотно спаяны между собой с наложениями фибрина. Легкие по передней поверхности серо-розовые, по задней – красно-коричневые, диффузно уплотнены. Легочная ткань на разрезах красно-коричневая, по всем полям с множественными бело-серыми, плотными на ощупь образованиями неправильно-округлой формы, размерами от 0,5×0,5 до 1,5×0,5 см. Из перерезанных сосудов легких скудно стекает жидкая темно-красная кровь, из пересеченных

бронхов – серая пенная жидкость. Медиастинальные лимфатические узлы темно-серые, плотные, размерами 1,0×0,7 см (рис. 3).

Причиной смерти пациента является болезнь, вызванная ВИЧ с вторичными заболеваниями – лимфома неходжкинская вследствие болезни, вызванной ВИЧ, с поражением забрюшинных, лимфатических узлов грудной и брюшной полости, легких, почек, селезенки.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: ВИЧ-и: лимфома неходжкинская вследствие болезни, вызванной ВИЧ, с поражением забрюшинных, лимфатических узлов грудной и брюшной полости, легких, почек, селезенки.

Осложнения: отек легких. Асцит (500 мл). Гепатомегалия (2800 г). Дистрофия миокарда. Очаговый некронефроз. Рассеянные некробиотические изменения ткани печени. Отек головного мозга. Дистрофия внутренних органов.

Сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, умеренная степень активности.

Обсуждение

Представлен клинический случай ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомы почки с диссеминацией в легких, диагноз которой был выставлен посмертно вследствие низкой приверженности пациента рекомендациям по диагностике и лечению. По данным литературы, выявить своевременно патологию возможно благодаря гистологическому исследованию, на которое пациент не дал свое согласие, что помешало полноценному исследованию. Также трудность в диагностике заключается в том, что необходимо выбрать пораженный опухолевым процессом лимфоузел, избежав взятия материала из здоровой ткани, которое могло бы «замаскировать» истинную картину процесса. Данный случай актуален на сегодняшний день, так как клинические и лабораторные проявления имеют неспецифические изменения, тем самым пополняя список заболеваний, между которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Так как пандемия ВИЧ набирает обороты, повышается вероятность развития ВИЧ-ассоциированной лимфомы. При наличии онкологической настороженности у врачей и высокой приверженности пациентов рекомендациям прогноз может оставаться относительно благоприятным.

Заключение

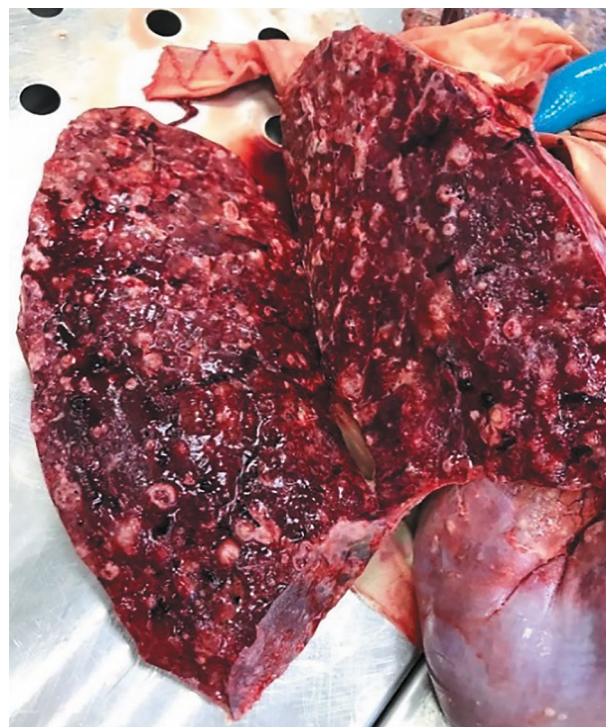
Представленный клинический случай подчеркивает необходимость внимательной оценки всех факторов риска и применения мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению ВИЧ-ассоциированных состояний [18], а также важность наличия высокой приверженности пациента диагностике и лечению, так как некоторые из диагностических манипуляций могли стать решающими в улучшении прогноза.

Сочетание лимфаденопатии, длительной лихорадки, быстрой потери массы тела, снижения уровня CD4+ и CD8+ лимфоцитов, повышения СРБ должно вызывать повышенную онкологическую настороженность [19, 20]. Также появление анемии и лейкоцитоза с лимфопенией без признаков инфекционных поражений может служить дополнительным сигналом о возможном развитии лимфомы [15]. Эти признаки служат важными маркерами для дальнейшего углубленного обследования, которое включает в себя повторные биопсии, дополнительные лабораторные анализы и инструментальные исследования. Комплексный подход к диагностике необходим для исключения других возможных причин подобных синдромов и установления окончательного диагноза, что критически важно для своевременного начала адекватного лечения.

Но даже несмотря на правильно подобранное лечение, на поздних стадиях ВИЧ-и в сочетании с лимфомой и дру-

Рис. 3. Макропрепарат легкого.

Fig. 3. Gross lung specimen.



гими ВИЧ-ассоциируемыми состояниями невелика вероятность существенно повысить качество жизни больного.

Таким образом, необходимо мотивировать граждан своевременно и регулярно проходить скрининговые исследования, медицинские осмотры. Врачу важно иметь фтизиатрическую и онкологическую настороженность в отношении каждого пациента, что повысит вероятность выявления перечисленных заболеваний на более ранних сроках и будет способствовать повышению выживаемости.

Раскрытие конфликта 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. Л.И. Целищева – концептуализация, курация данных; Е.И. Афанасьев – формальный анализ, написание – рецензирование и редактирование, управление проектом; Е.А. Ларионова – написание – первоначальный вариант и редактирование; А.Д. Перевощикова – валидация; Д.В. Ополонский – концептуализация, надзор.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. L.I. Tselishcheva – conceptualization, data curation; E.I. Afanasiev – formal analysis, writing – review & editing, project administration; E.A. Larionova – writing – original draft, review & editing; A.D. Perevoshchikova – validation; D.V. Opolonskiy – conceptualization, supervision.

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.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Афанасьев Е.И. Совершенствование профилактических противотуберкулезных мероприятий среди больных ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике. Дисс. ... канд. мед. наук. ФГБНУ ЦНИИТ. 2022 [Afanasev EI. Sovershenstvovanie profilakticheskikh protivotuberkuleznykh meropriyatii sredi bolnykh VICH-infektsiei v Udmurtskoi Respublike. Diss. ... kand. med. nauk. FGBNU TsNIIT. 2022 (in Russian)].
- Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Эргешов А.Э. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ, в современных условиях. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;(5):19-32 [Rusakova LI, Kucheryavaya DA, Ergeshov AE. Epidemiology of tuberculosis combined with hiv in modern conditions. *Current problems of health care and medical statistics*. 2024;(5):19-32 (in Russian)]. DOI:10.24412/2312-2935-2024-5-19-32
- Martinez L, Andrews JR. Improving Tuberculosis Case Finding in Persons Living with Advanced HIV through New Diagnostic Algorithms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(5):559-60. DOI:10.1164/rccm.201809-1702ED
- Nevroni G, Mostel Z, Skwiersky S, et al. HIV-associated Hodgkin Lymphoma with a granulomatous bone marrow biopsy: A case report. *Am J Med Case Rep*. 2021;9(1):83-7. DOI:10.12691/ajmcr-9-1-21
- Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Многолетний сравнительный анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):18-23 [Afanasev EI, Russkikh OE. Long-term comparative analysis of the main epidemiological indicators for tuberculosis in combination with hiv infection in the Udmurt Republic. *Tuberkulez i bolezni Legkikh*. 2020;98(9):18-23 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-9-18-23
- Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу внелегочных локализаций в Удмуртской Республике. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):60-1 [Afanasev EI, Russkikh OE. Extrapulmonary tuberculosis epidemic situation in the Udmurt Republic. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019;97(11):60-1 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-11-60-61
- Максимов Н.И., Сыроев П.Г., Афанасьев Е.И., и др. Структура сопутствующей патологии у больных внелегочным туберкулезом в УР. *Естественные и технические науки*. 2019;5(131):108-10 [Maksimov NI, Sysoev PG, Afanasyev EI. The structure of comorbidities in patients with extrapulmonary tuberculosis in UR. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2019;5(131):108-10 (in Russian)]. EDN:XDBJKV
- Гаджикулиева М.М., Цветкова О.О., Чернышева О.О., Тишкевич О.А. Клинический случай ВИЧ-ассоциированной лимфомы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023;12(2):120-6 [Gadzhikulieva MM, Tsvetkova OO, Chernysheva OO, Tishkevich OA. HIV-associated lymphoma: A case report. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2023;12(2):120-6 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2023-12-2-120-126
- Lamers SL, Fogel GB, Huysentruyt LC, McGrath MS. HIV-1 nef protein visits B-cells via macrophage nanotubes: a mechanism for AIDS-related lymphoma pathogenesis. *Curr HIV Res*. 2010;8(8):638-40. DOI:10.2174/157016210794088209
- Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS associated lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer*. 2022;12(3):1-45. DOI:10.2147/BLCCTS361320
- de Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and molecular properties of human immunodeficiency virus-related diffuse large B-cell lymphoma. *Front Oncol*. 2021;11:675353. DOI:10.3389/fonc.2021.675353
- Pongas GN, Ramos JC. HIV-associated lymphomas: Progress and new challenges. *J Clin Med*. 2022;11(5):1447. DOI:10.3390/jcm11051447
- Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В., и др. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(3):264-77 [Pivnik AV, Tumanova MV, Seregin NV. Lymphomas in HIV-infected patients: literature review. *Klinicheskaia Onkogematologiya*. 2014;7(3):264-77 (in Russian)]. EDN:SZGXUR
- Riedel DJ. HIV-associated lymphoma sub-type distribution, immunophenotypes and survival in an urban clinic population. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(2):306-12. DOI:10.3109/10428194.2015.1055483
- Wang C, Liu J, Liu Y. Progress in the treatment of HIV-associated lymphoma when combined with the antiretroviral therapies. *Front Oncol*. 2022;11:798008. DOI:10.3389/fonc.2021.798008
- Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*. 2003;17:1521-9. DOI:10.1097/00002030-200307040-00013
- Lim ST, Karim R, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4430-8. DOI:10.1200/JCO.2005.11.973
- Dudina GA, Mabudzada ChK, Ogannisyan AA, Nemikin VN. HIV-associated lymphomas. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(4):320-7. DOI:10.24060/2076-3093-2022-12-4-320-327
- Chen J, Liu X, Qin S, et al. A novel prognostic score including the CD4/CD8 for AIDS-related lymphoma. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:919446. DOI:10.3389/fcimb.2022.919446
- Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, et al. HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2015;29(7):811-8. DOI:10.1097/QAD.0000000000000624

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Афанасьев Ефим Иванович** – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: ya.afanasev-efim@yandex.ru

Целищева Людмила Ивановна – фтизиатр участковый БУЗ СО ОКМЦ ФИЗ

Ларионова Екатерина Андреевна – ординатор ФГБОУ ВО КГМУ

Перевощикова Алина Дмитриевна – судебно-медицинский эксперт БУЗ УР БСМЭ

Ополонский Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ИГМА

✉ **Efim I. Afanasiev** – Cand. Sci. (Med.), Izhevsk State Medical Academy. E-mail: ya.afanasev-efim@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7310-3014

Liudmila I. Tselishcheva – phthisiologist, Regional Clinical Medical Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. ORCID: 0009-0006-9426-5369

Ekaterina A. Larionova – Medical Resident, Kazan State Medical University. ORCID: 0009-0001-6028-2244

Alina D. Perevoshchikova – forensic expert, Bureau of Forensic Medicine

Dmitriy V. Opolonskiy – Cand. Sci. (Med.), Izhevsk State Medical Academy. ORCID: 0000-0001-9559-2106

Статья поступила в редакцию / Submitted: 21.05.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 26.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Оценка переносимости и эффективности фитопрепарата «ПростОптима» при комбинированной терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, клинически проявляющейся симптомами нижних мочевых путей легкой и средней степени выраженности

А.С. Аль-Шукри✉, М.Р. Коломийцева

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

Аннотация

Обоснование. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин среднего и пожилого возраста. В последние 10 лет наблюдается тенденция к омоложению этой патологии, что подчеркивает необходимость более внимательной диагностики со стороны урологов и назначения адекватной фармакотерапии для облегчения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и предотвращения необходимости хирургического вмешательства. В последнее время комбинированная терапия (α 1-адреноблокатор в сочетании с фитопрепаратом) становится актуальной в лечении СНМП, демонстрирует хорошие прогнозы и улучшает качество жизни пациентов.

Цель. Оценить клиническую эффективность комбинации препарата «ПростОптима» и α 1-адреноблокатора (тамсулозина) в лечении СНМП легкой и средней степени, вызванных ДГПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 76 мужчин с ДГПЖ, клинически проявляющейся СНМП легкой и средней степени выраженности. Пациенты рандомизированы на 2 группы по 38 человек. В группе 1 (n=38) проводили стандартную терапию тамсулозином 0,4 мг 1 раз в день на протяжении 2 мес, в группе 2 (n=38) – комбинированную терапию тамсулозином 0,4 мг 1 раз в день и препаратом «ПростОптима» по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Курс приема составил 2 мес. Контрольные обследования пациентов осуществляли через 1 и 2 мес после начала лечения.

Результаты. После двухмесячного курса лечения комбинированная терапия (тамсулозин + препарат «ПростОптима») показала статистически значимое превосходство над монотерапией, продемонстрировав лучшую динамику ключевых показателей и более выраженное улучшение по Международной шкале симптомов простаты (International Prostate Symptom Score – IPSS) и шкале качества жизни (Quality of Life – QoL).

Заключение. Комбинированная терапия тамсулозином и препаратом «ПростОптима» демонстрирует высокую эффективность и безопасность в лечении СНМП на фоне ДГПЖ, что подтверждается объективными уродинамическими показателями и данными опросников качества жизни.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, фитотерапия, тамсулозин, комбинированная терапия

Для цитирования: Аль-Шукри А.С., Коломийцева М.Р. Оценка переносимости и эффективности фитопрепарата «ПростОптима» при комбинированной терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, клинически проявляющейся симптомами нижних мочевых путей легкой и средней степени выраженности. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):800–806.

DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203479

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Assessment of the tolerability and efficacy of ProstOptima in combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia and mild-to-moderate lower urinary tract symptoms

Adel S. Al-Shukri✉, Maria R. Kolomiitseva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common disorders in middle-aged and older men. In the past 10 years, there has been an upward trend in BPH incidence in younger subjects, emphasizing the need for more careful diagnosis by urologists and adequate pharmacotherapy to alleviate the lower urinary tract symptoms (LUTS) and prevent the need for surgical intervention. Recently, combination therapy (α 1-blocker and phytotherapeutic agent) has been increasingly used in the management of LUTS due to its positive clinical outcomes and ability to enhance patient quality of life.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of the combination of ProstOptima and α 1-blocker (tamsulosin) in the treatment of BPH-related mild to moderate LUTS.

Materials and methods. The study included 76 males with BPH and mild-to-moderate LUTS. The patients were randomized into two groups of 38 subjects each. Group 1 (n=38) received standard therapy with tamsulosin 0.4 mg QD for 2 months, Group 2 (n=38) received combination therapy with tamsulosin 0.4 mg QD and ProstOptima 1 capsule QD with food. Therapy was continued for 2 months. Follow-up examinations were performed 1 and 2 months after the start of treatment.

Results. After 2 months of treatment, combination therapy (tamsulosin + ProstOptima) showed a statistically significant superiority over monotherapy, with better trends in key indicators and a more pronounced improvement in the International Prostate Symptom Score (IPSS) and the Quality of Life (QoL) scale.

Conclusion. Combination therapy with tamsulosin and ProstOptima demonstrated high efficacy and safety in the treatment of BPH-related LUTS, as evidenced by objective urodynamic parameters and quality-of-life questionnaire data.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, herbal medicine, tamsulosin, combination therapy

For citation: Al-Shukri AS, Kolomiitseva MR. Assessment of the tolerability and efficacy of ProstOptima in combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia and mild-to-moderate lower urinary tract symptoms. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):800–806. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203479

Введение

В мире ежедневно специалисты урологического профиля встречаются с таким одним из самых распространенных заболеваний мужчин среднего и пожилого возраста, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Заболевание обычно редко встречается у мужчин моложе 40 лет. Однако если ранее по данным аутопсий гистологически подтвержденная к 40 годам ДГПЖ составляла чуть менее 20%, то в настоящее время она достигает почти 24%, постепенно увеличиваясь с возрастом и находясь в диапазоне 50–60% у мужчин в возрасте 60 лет. Такая статистика отражает тенденцию к омоложению заболевания [1]. Согласно статистическому прогнозу ДГПЖ только в США в 2030 г. достигнет 19,5 млн случаев, что вдвое больше, чем зарегистрировано в 2003 г. [2].

Согласно исследованиям ДГПЖ прогрессирует в основном за счет разрастания железистого компонента, затрагивая области периуретральной и транзитной зоны [3]. Такие изменения вызывают серьезные нарушения мочеиспускания и приводят не только к обструктивным, постмиктурическим и ирритативным симптомам, но и к снижению качества жизни (КЖ) пациента. Однако не стоит забывать о том, что каждый тканевой компонент может принимать участие в развитии узелковой гиперплазии, что является основой для выделения железистой, стромальной и смешанной форм гиперплазии.

Среди ведущих патогенетических факторов, приводящих к ДГПЖ, можно выделить:

- 1) наличие гормонального дисбаланса. Тестостерон в тканях ПЖ при помощи 5 α -редуктазы превращается в более активную форму (дигидротестостерон), который в свою очередь стимулирует рост клеток ПЖ [4]. Кроме того, возрастное изменение соотношения тестостерона и эстрогена (в сторону увеличения концентрации последнего) может способствовать гиперплазии ткани за счет стимулирующего влияния на клеточные элементы [5];
- 2) дисрегуляцию факторов роста и апоптоза клеток. В здоровой ПЖ процессы апоптоза и пролиферации находятся в равновесии, достигаемом за счет балансировки стимулирующих и ингибирующих факторов роста под влиянием андрогенных стероидов. При нарушении регуляции возникают одномоментная гиперэкспрессия факторов роста и ингибирование факторов апоптоза клеток, что приводит к усиленному росту клеток ПЖ [6];
- 3) воспалительные процессы ПЖ. Воспаление стимулирует выработку цитокинов, обладающих пролиферативным эффектом;
- 4) метаболические нарушения. Метаболический синдром и ожирение опосредованно влияют на процесс через изменение уровня тестостерона и эстрогена [7];
- 5) сосудистые изменения. Нарушение микроциркуляции и кровоснабжения ткани приводит к асептическому воспалению [8];
- 6) возрастные изменения (уменьшение количества стромальных клеток, рост железистого компонента);
- 7) образ жизни.

Существует теория, согласно которой для манифестации заболевания необходимо присутствие кофакторов,

например таких как нарушение кровообращения органа вплоть до ишемии (недостаточного артериального кровоснабжения органа), и хронически текущего воспалительного процесса [9–11].

Размер ПЖ не всегда коррелирует с выраженностью симптоматики, что иногда затрудняет диагностику заболевания. Кроме того, многие пациенты не сразу уделяют внимание проявлениям симптомов заболевания, что приводит к позднему обращению за специализированной помощью.

Безусловно, для правильного и эффективного лечения любого заболевания необходимо действовать при помощи лекарственных препаратов (ЛП) на какое-либо звено патогенеза с целью его разобщения или хирургического вмешательства (ХВ). В настоящее время медикаментозная терапия эффективно решает данную проблему, что подтверждается статистикой: до 80% пациентов получают консервативное лечение [12]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению ДГПЖ от 2024 г. [13] ХВ проводят в случае:

- рецидивирующей задержки мочеиспускания;
- выраженной инфравезикальной обструкции;
- интермиттирующей макрогематурии;
- хронической задержки мочеиспускания;
- наличия камней в мочевом пузыре;
- гидронефроза, обусловленного ДГПЖ;
- неэффективности предшествующей медикаментозной терапии.

Медикаментозная терапия ДГПЖ, согласно рекомендациям, включает следующие группы препаратов:

- 1) α -адреноблокаторы;
- 2) ингибиторы 5 α -редуктазы;
- 3) агонисты β -3-адренорецепторов;
- 4) ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа;
- 5) агонисты мускариновых рецепторов;
- 6) растительные препараты;
- 7) комбинированную медикаментозную терапию [13, 14].

Существуют пять основных методов ХВ при симптомах нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных ДГПЖ (табл. 1).

Все больше научных работ, посвященных ДГПЖ, подтверждают преимущества комбинированной терапии, включающей использование помимо лекарственного средства химического синтеза препарата на растительной основе [15–17]. В состав фитопрепаратов входят разнообразные растительные компоненты. Наиболее изученный – экстракт плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*), механизмы действия которого выявлены в ходе лабораторных исследований. Основным патогенетическим механизмом его противовоспалительного действия является ингибирование фосфолипазы А2. Блокирование этого фермента предотвращает превращение фосфолипидов в арахидоновую кислоту, что в свою очередь тормозит образование воспалительных маркеров, таких как фактор некроза опухоли α , простагландины и интерлейкины. Нарушение данного каскада реакций предотвращает запуск воспалительного процесса, включая эксудацию, и, соответственно, препятствует развитию морфологического отека ПЖ [18]. Второй, не менее важный механизм – ингибирование 5 α -редуктазы и снижение количества рецепторов на поверхности клеток эпителия ПЖ,

способных связываться с активной формой тестостерона (дигидротестостероном) [19]. В результате научных исследований с лабораторным контролем гипоталамо-гипофизарной системы влияние *Serenoa repens* на гормональную работу не выявлено.

В своей работе А.В. Сивков и В.И. Кирпатовский выдвинули гипотезу о влиянии гексанового экстракта на гипертрофированный мочевой пузырь при инфравезикальной обструкции. Исследование проведено на белых крысах. В результате применения экстракта *Serenoa repens* по сравнению с контрольной группой без лечения обнаружены следующие эффекты: предупреждение формирования гиперактивности детрузора; сохранность гладкомышечных клеток мочевого пузыря; снижение вероятности склерозирования и воспаления мочевого пузыря, что подтверждено гистологически; менее выраженные нарушения канальцевой реабсорбции натрия и скорости клубочковой фильтрации [20].

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости фитопрепарата «ПростОптима» при комбинированной терапии у пациентов с ДГПЖ, клинически проявляющейся СНМП средней степени выраженности.

Материалы и методы

На базе клиники урологии и консультативно-диагностического центра ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» обследованы 76 мужчин с ДГПЖ, клинически проявляющейся СНМП легкой и средней степени выраженности. Всем пациентам назначены и проведены такие диагностические мероприятия, как анкетирование по Международной шкале симптомов простаты (International Prostate Symptom Score – IPSS), оценка по шкале КЖ (Quality of Life – QoL), анализ крови на простат-специфический антиген. Из инструментальной диагностики выполнены урофлоуметрия с определением максимальной скорости потока мочи (Qmax), трансректальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование ПЖ с целью определения объема остаточной мочи (мл) и выявления наличия сопутствующей патологии. Включенные в исследование пациенты проинформированы о научно-исследовательской работе и подписали добровольное информированное согласие на участие.

Средний возраст пациентов составил $64,8 \pm 4,1$ года.

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 50 лет;
- наличие жалоб на расстройства мочеиспускания;
- показатель максимальной объемной скорости мочеиспускания в диапазоне 5–15 мл/с (при объеме мочеиспускания не менее 125 мл);
- объем остаточной мочи по данным трансректального ультразвукового исследования не более 150 мл;
- объем ПЖ более 30 см³;
- IPSS < 12 баллов;
- простат-специфический антиген не более 4 нг/мл;
- отрицательный результат мазка из уретры методом полимеразной цепной реакции с целью выявления инфекций, передаваемых половым путем;
- отрицательный результат иммуноферментного анализа крови на сифилис, ВИЧ-1, 2, гепатит В, гепатит С.

Критерии исключения:

- иные причины возникновения инфравезикальной обструкции и СНМП (например, наличие камней, стриктуры уретры, нейрогенных дисфункций НМП, дивертикулов мочевого пузыря, перенесенной спинальной травмы);
- показания к ХВ при ДГПЖ (трансуретральная резекция, трансуретральная энуклеация ПЖ и иные заболевания);
- обострения инфекционно-воспалительных заболеваний (инфекции мочевыводящих путей, простатит);

Таблица 1. Хирургические методики лечения СНМП, вызванных ДГПЖ [13]

Table 1. Surgical techniques for the treatment of BPH-related lower urinary tract symptoms (LUTS) [13]

Вид методики	Название ХВ
Резекция ПЖ	Монополярная трансуретральная резекция ПЖ (МТУРП), трансуретральная инцизия ПЖ (ТУИП), биполярная трансуретральная резекция ПЖ (БиТУРП)
Энуклеация ПЖ	Биполярная трансуретральная энуклеация ПЖ (БиТУЭП), эндовидеохирургическая лапароскопическая аденомэктомия (ЛАЭ), лазерная энуклеация гиперплазии простаты гольмиевым лазером (HoLEP), энуклеация гиперплазии простаты тулиевым лазером (ThuLEP), энуклеация гиперплазии простаты тулиевым волоконным лазером (ThuFLEP), вапоэнуклеация гиперплазии простаты тулиевым лазером (ThuVEP), вапоэнуклеация гиперплазии простаты тулиевым волоконным лазером (ThuFVEP), энуклеация гиперплазии простаты диодным лазером (DiLEP), робот-ассистированная аденомэктомия (РААЭ)
Вапоризация	Биполярная трансуретральная вапоризация простаты (БиТУВП), лазерная вапоризация
Неаблативные методы	Установка стента в мочевыводящие пути (простатические стенты)
Альтернативные методы	Эмболизация сосудов (эндоваскулярная)

- ранее перенесенные ХВ на тазовых органах;
- прием ЛП, влияющих на функцию НМП (в течение 2 нед до начала исследования, в том числе применение системных антибактериальных препаратов);
- повышенная чувствительность к используемым препаратам;
- гематурия;
- онкологические и гематологические заболевания;
- сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная и печеночная недостаточность, ортостатическая гипотензия, тяжелые заболевания центральной нервной системы (в том числе с наличием в анамнезе инсульта или других причин нарушения мозгового кровообращения в течение года до проведенного скрининга), острая или хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- психические расстройства, алкоголизм, наркомания в анамнезе.

На I этапе исследования методом случайных чисел, используя автоматизированный генератор случайных чисел (RandStuff), пациенты распределены на 2 группы по 38 человек. В группе 1 (группе контроля, n=38) они получали стандартную терапию тамсулозином 0,4 мг 1 раз в день на протяжении 2 мес, в группе 2 (группе исследования, n=38) – комбинированную терапию тамсулозином 0,4 мг 1 раз в день и препаратом ПростОптима по 1 капсуле 1 раз в день во время еды, курс приема составил 2 мес.

Контрольные обследования пациентов проводили через 1 и 2 мес после начала лечения. При отсутствии у пациентов побочных реакций переносимость препарата считали хорошей. Все полученные данные заносили в исследовательскую карту. Расчет и статистический анализ результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Количественные переменные описывали такими статистическими методами, как число валидных случаев, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (σ), а качественные переменные – абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки динамики

Таблица 2. Результаты обследования пациентов с СНМП, вызванных ДГПЖ, до приема препаратов, $M \pm \sigma$ (n=70)Table 2. Results of examination of patients with BPH-related LUTS before therapy, $M \pm \sigma$ (n=70)

Критерии оценки результатов лечения	Группа 1	Группа 2
Шкала IPSS, баллов	20,1±1,0	21,7±1,1
Шкала QoL, баллов	3,0±0,3	3,7±0,4
Объем остаточной мочи, мл	68,8±11,1	67,9±17,6
Объем ПЖ, см ³	41,2±0,5	40,9±0,9
Максимальная скорость потока мочи (Qmax), мл/с	8,9±1,9	9,0±1,6

изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна–Уитни.

Результаты

Показатели, выбранные в качестве критериев оценки динамики лечения до начала приема препаратов, свидетельствуют о наличии у пациентов СНМП легкой и средней степени выраженности. Результаты шкалы IPSS указывают на умеренные нарушения со стороны мочевыделительной системы. КЖ, обусловленное расстройствами мочеиспускания, варьируется от «смешанного чувства» до «неудовлетворительно», что может свидетельствовать о значительном социальном дискомфорте у пациентов. Средний объем остаточной мочи в обеих группах составил около

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с СНМП, вызванных ДГПЖ, спустя 1 мес приема препаратов, $M \pm \sigma$ (n=70)Table 3. Treatment outcomes for patients with BPH-related LUTS after 1 month of therapy, $M \pm \sigma$ (n=70)

Критерии оценки результатов лечения	Группа 1	Группа 2
Шкала IPSS, баллов	17,9±1,1*	18,8±1,5*
Шкала QoL, баллов	2,5±0,2	3,4±0,3
Объем остаточной мочи, мл	55,1±10,0*	54,5±12,4*
Объем ПЖ, см ³	40,9±0,1	39,9±0,3
Максимальная скорость потока мочи (Qmax), мл/с	10,9±1,4*	10,8±1,3*

*Различие показателей после лечения достоверно ($p < 0,05$).
*The differences after treatment are significant ($p < 0,05$).

68 мл, средние значения объема ПЖ в каждой группе – 41 см³. Максимальная скорость потока мочи в исследуемых группах составила менее 10 мл/с, что подтверждает наличие значительной инфравезикальной обструкции (табл. 2).

Критерии оценки результатов лечения после 1 мес приема препаратов показали улучшение в каждой группе, в большей степени со стороны диагностических критериев (объема остаточной мочи, объема ПЖ, максимальной скорости потока мочи); табл. 3.

Итоговые результаты двухмесячного курса лечения продемонстрировали значительное улучшение критериев оценки. В группе 1 максимальная скорость потока мочи увеличилась на 2,7 мл/с, объем ПЖ уменьшился на 1,4 см³, а объем остаточной мочи в среднем составил 48,4 мл, что на 20,4 мл ниже исходного значения. Шкала IPSS и шкала

QoL показали снижение баллов по сравнению с исходными значениями. В группе 2 максимальная скорость потока мочи возросла на 4,9 мл/с, объем ПЖ уменьшился на 5,4 см³, а объем остаточной мочи снизился на 33,8 мл по сравнению с исходным значением. Шкалы IPSS и QoL также продемонстрировали улучшение состояния пациентов.

После двухмесячного курса лечения СНМП, вызванных ДГПЖ, комбинированная терапия (тамсулозин 0,4 мг + препарат «ПростОптима»), которую применяли в группе 2, продемонстрировала лучшую динамику ключевых показателей и статистически значимое превосходство над монотерапией (табл. 4).

Обсуждение

Использование растительных препаратов в медицине имеет многовековую историю. Еще в древних цивилизациях растения применяли не только как источник пищи, но и как лекарственное сырье для лечения заболеваний различных органов и систем. Обширные знания о целебных свойствах растений систематизировали и фиксировали в медицинских трактатах, содержащих многочисленные рецепты на основе растительных экстрактов. Например, алоэ вера использовали еще до нашей эры для лечения кожных заболеваний, в том числе ожоговых.*

В настоящее время мы наблюдаем возрождение интереса к растительным препаратам, что связано с ростом популярности натуральных и органических продуктов. Современные исследования подтверждают эффективность многих традиционных методов лечения. Так, в урологической практике для профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей используют листья толокнянки, брусники, цветки календулы, плоды шиповника, травы зверобоя, обладающие обезболивающим, противовоспалительным, спазмолитическим и диуретическим действием [21]. Препарат «ПростОптима» благодаря своему многокомпонентному составу эффективен у пациентов с СНМП легкой и средней степени, вызванными ДГПЖ.

Фито-минеральный комплекс содержит экстракт плодов карликовой пальмы сабаль, ликопин, масло семян тыквы, цинк и селен. Экстракт плодов пальмы сабаль не только оказывает противовоспалительный и противоотечный эффект, но и благодаря уникальному набору стероидов и жирных кислот блокирует гормональные изменения в ПЖ [22]. По результатам многочисленных рандомизированных исследований эффективность экстракта плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*) имеет схожесть фармакодинамики с $\alpha 1$ -адреноблокаторами и ингибиторами 5 α -редуктазы. R. Vela-Navarrete и соавт. [23] сравнили препарат «Пермиксон» (действующее вещество – экстракт *Serenoa repens*) с плацебо, α -адреноблокаторами, ингибиторами 5 α -редуктазы и пришли к следующим выводам:

- 1) по сравнению с плацебо экстракт пальмы ползучей показал преимущество в отношении максимальной скорости мочеиспускания (по данным урофлоуметрии) и ноктурии. Так, преимущество Qmax составило 2,75 мл/с, в то время как показатели ноктурии улучшились на 0,64 мл/с;
- 2) по сравнению с действием α -адреноблокаторов результаты были идентичными относительно изменений симптоматики по шкале IPSS и объемам ПЖ;
- 3) по сравнению с ингибиторами 5 α -редуктазы статистически значимой разницы между методами лечения при полугодовом наблюдении не выявлено (разница по шкале IPSS составила 0,46 балла).

Стоит отметить, что главным преимуществом является абсолютное отсутствие побочных эффектов у пациентов,

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с СНМП, вызванными ДГПЖ, спустя 2 мес приема препаратов, M \pm σ (n=70)

Table 4. Results of treatment of patients with BPH-related LUTS after 2 months of therapy, M \pm σ (n=70)

Критерии оценки результатов лечения	Группа 1	Группа 2
Шкала IPSS, баллов	12,3 \pm 1,0*	9,4 \pm 0,9*
Шкала QoL, баллов	2,0 \pm 0,4	2,5 \pm 0,7*
Объем остаточной мочи, мл	48,4 \pm 4,9*	34,1 \pm 8,1*
Объем ПЖ, см ³	39,8 \pm 0,03	35,5 \pm 0,09*
Максимальная скорость потока мочи (Qmax), мл/с	11,6 \pm 1,8*	13,9 \pm 1,6*

*Различие показателей до и после лечения достоверно ($p < 0,05$).
*The differences before and after treatment are significant ($p < 0,05$).

принимающих данный экстракт [23, 24]. В Рекомендациях Европейской ассоциации урологов указано, что среди всех препаратов, участвовавших в многочисленных исследованиях по эффективности лечения СНМП, вызванных ДГПЖ, *Serenoa repens* практически не вызывает риска возникновения нежелательных явлений со стороны половой функции (в то время как прием α -адреноблокаторов повышает риск нарушения эякуляции) и рекомендуется к назначению сексуально активным пациентам [25]. Масло семян тыквы, за счет большого количества фитостерола, дополняет свойства экстракта пальмы ползучей, помогая уменьшить размер ПЖ и улучшить симптомы мочеиспускания.

Ликопин – мощный антиоксидант, относящийся к полиенизопреноидам терпеновой группы. Светочувствительность является главным его свойством, приносящим пользу живому организму. Фотоокисление, проводимое каротиноидом, защищает клетки от повреждения свободными радикалами кислорода, снижая при этом воспаление в ПЖ. П.В. Глыбочко и соавт. обнаружили снижение уровня ликопина и повышение продукции перекисного окисления липидов у пациентов с раком ПЖ. Приведенные результаты свидетельствуют о значимости данного биологически активного вещества для макроорганизма [26].

Цинк помимо поддержания иммунной системы участвует в регуляции тестостерона. Доказано, что дефицит цинка индуцирует апоптоз клеток Лейдига, что приводит к снижению синтеза тестостерона и нарушению сперматогенеза [27]. В исследовании L. Osadchuk и соавт., в котором приняли участие 626 молодых мужчин, выявлена положительная корреляция между концентрацией цинка в семенной жидкости и основными показателями спермограммы, такими как общее количество, прогрессивная подвижность и концентрация сперматозоидов, нормальная морфология. Соответственно, дефицит цинка может быть важным фактором риска снижения качества спермы [28].

Селен обладает рядом полезных свойств, в частности:

- 1) является важным непрямым антиоксидантом – агентом, способствующим активации собственной антиоксидантной системы организма;
- 2) обладает антипролиферативными свойствами и рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака ПЖ;
- 3) активная форма селена – селенпротеин – входит в состав капсулы сперматозоида, что сохраняет целостность жгутиков и обеспечивает активную подвижность сперматозоидов.

*Глуценко С.Н. Сравнительное фармакогностическое исследование листьев и побегов алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) и алоэ вера (*Aloe vera* L. Ex Webb). Дис. ... канд. фармацевт. наук. Самара. 2021.

Согласно данным некоторых зарубежных исследований селен может снижать риск заболеваний ПЖ, улучшать ее функциональное состояние [29].

Только в 2024 г. опубликованы результаты более 10 исследований, посвященных сравнению эффективности комбинированной терапии (α -адреноблокатор + *Serenoa repens*) и монотерапии (α -адреноблокатор) при лечении СНМП у пациентов с ДГПЖ. Наибольшее количество работ представлено исследователями из Германии, США, Франции и Италии, где фитотерапия нередко рассматривается в качестве терапии 1-й линии [15, 16, 30].

Комбинированная терапия демонстрирует высокую эффективность при лечении СНМП средней и легкой степени выраженности. Однако в исследовании Y. Ryu и соавт. (2015 г.) получены положительные результаты в лечении пациентов с тяжелыми симптомами (IPSS > 19 баллов). В группе комбинированной терапии отмечено достоверное улучшение показателей IPSS (-6,9 балла при комбинации тамсулозина с *Serenoa repens* против -6,2 балла при монотерапии тамсулозином), включая регресс симптомов фазы накопления, снижение частоты мочеиспускания и noctурии [31]. Указанные эффекты обусловлены синергизмом действия препаратов, в частности снижением механической обструкции уретры благодаря действию тамсулозина, антиандрогенным, противовоспалительным и антипролиферативным действием плодов пальмы ползучей [32]. Полученные данные расширяют терапевтические возможности лечения пациентов с ДГПЖ, подтверждая эффективность комбинированного подхода при симптомах любой степени выраженности.

Заключение

Проведенное на базе ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» проспективное исследование позволяет сделать следующие выводы:

- 1) комбинированная терапия с использованием препарата «ПростОптима» при лечении СНМП средней степени выраженности, вызванных ДГПЖ, продемонстрировала значительные положительные результаты, что проявилось в улучшении максимальной скорости потока мочи, снижении объема ПЖ и остаточной мочи, а также в положительных изменениях КЖ пациентов, что зафиксировано в опросниках. Следует подчеркнуть, что группа, получающая тамсулозин в дозе 0,4 мг и препарат «ПростОптима», продемонстрировала статистически значимые улучшения по сравнению с контрольной группой;
- 2) отсутствие побочных эффектов у рассматриваемого ЛП свидетельствует о его хорошей переносимости, что позволяет применять его без опасений для здоровья пациентов.

Раскрытие конфликта 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. А.С. Аль-Шукри – концептуализация, управление проектом, методология, исследование, написание – рецензирование и редактирование, М.Р. Коломийцева – курация данных, формальный анализ, методология, написание – первоначальный вариант.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.S. Al-Shukri – conceptualization, project administration, methodology, investigation, writing – review, editing; M.R. Kolomitseva – data curation, formal analysis, methodology, writing – original draft.

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.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Xu G, Dai G, Huang Z, et al. The Etiology and Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia: The Roles of Sex Hormones and Anatomy. *Res Rep Urol*. 2024;16:205-14. DOI:10.2147/RRU.S477396
2. Ng M, Leslie SW, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. 2025.
3. Bhat SA, Rather SA, Islam N. An overview of benign prostatic hyperplasia and its appreciation in Greco-Arab (Unani) system of medicine. *Asian J Urol*. 2022;9(2):109-18. DOI:10.1016/j.ajur.2021.05.008
4. Навиочникова Н.А. Осознанный подход к выбору консервативной терапии ДГПЖ. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(4):187-94 [Nashivochnikova NA. Informed method of choice concerning conservative therapy of BPH. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(4):187-94 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-4-187-194
5. Мосоян М.С., Гилев Е.С., Айсина Н.А. Доброкачественные образования почек. СПб.: Издательство СПбГЭУ, 2022 [Mosoian MS, Gilev ES, Aisina NA. Dobrokachestvennye obrazovaniia pochek. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SPbGEU, 2022 (in Russian)].
6. Shah A, Shah AA, Nandakumar K, Lobo R. Mechanistic targets for BPH and prostate cancer—a review. *Rev Environ Health*. 2021;36(2):261-70. DOI:10.1515/reveh-2020-0051
7. Салиев А.Р. Анализ этиологических факторов для оценки риска возникновения доброкачественной гиперплазии предстательной железы среди мужского населения ферганской долины (на примере г. Андижана). *Мировая наука 2021. Проблемы и перспективы развития*. 2021;42-51 [Saliev AR. Analiz etiologicheskikh faktorov dlia otsenki riska vozniknoveniia dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy sredi muzhskogo naseleniia ferganskoi doliny (na primere g. Andizhana). *Mirovaia nauka 2021. Problemy i perspektivy razvitiia*. 2021;42-51 (in Russian)].
8. Нотов И.К., Залавина С.В., Позднякова С.В. Особенности микроциркуляторного русла предстательной железы у мужчин с избыточной массой тела при доброкачественной гиперплазии предстательной железы по данным иммуногистохимического выявления CD34. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024;21(1):171-7 [Notov IK, Zalavina SV, Pozdnyakova SV. Features of the microcirculatory bed of the prostate gland in overweight men with benign prostatic hyperplasia according to immunohistochemical detection of CD34. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2024;21(1):171-7 (in Russian)]. DOI:10.19163/1994-9480-2024-21-1-171-177
9. Gucemez S, Yildiz P, Donderici O, Serter R. The effect of testosterone level on metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Hormones (Athens)*. 2024;23(1):163-6. DOI:10.1007/s42000-023-00507-w
10. Hata J, Harigane Y, Matsuoka K, et al. Mechanism of Androgen-Independent Stromal Proliferation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11634. DOI:10.3390/ijms241411634
11. Wang YB, Yang L, Deng YQ, et al. Causal relationship between obesity, lifestyle factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. *J Transl Med*. 2022;20(1):495. DOI:10.1186/s12967-022-03722-y
12. Шалекенов Б.У., Куандыков Е.А., Шалекенов С.Б. Эффективность применения препаратов Омник и Омник Окас у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии простаты (многоцентровая наблюдательная программа). *Урология*. 2017;5:42-7 [Shalekenov BU, Kuandykov YA, Shalekenov SB. Effectiveness of Omnic and Omnic Ocas in patients with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia (multi-center observing program). *Urologia*. 2017;5:42-7 (in Russian)].
13. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации Минздрава России 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/6_2. Ссылка активна на 01.10.2025 [Dobrokachestvennaia giperplazii predstatel'noi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/6_2. Accessed: 01.10.2025 (in Russian)].
14. Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, et al. UPDATE – Canadian Urological Association guideline: Male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(8):245-56. DOI:10.5489/cuaj.7906
15. Morgia G, Lo Giudice A, Cimino S, et al. Comparison of *Serenoa repens*, lycopene, and selenium versus dutasteride for the treatment of LUTS/BPH: an Italian multicenter case-control prospective study (COMP study). *Front Urol*. 2025;5:1565240. DOI:10.3389/fruro.2025.1565240

16. Bevilacqua G, Carino D, Salciccia S, et al. Efficacy of Serenoa repens Extract Combined With Alfuzosin Versus Alfuzosin Alone in Men With Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter Randomized Study. *Prostate*. 2025;97(3):13877. DOI:10.1002/pros.70071
17. Ryu YW, Lim SW, Kim JH, et al. Comparison of tamsulosin plus serenoa repens with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int*. 2015;94(2):187-93. DOI:10.1159/000366521
18. Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Растительный препарат на основе гексанового экстракта Serenoa repens у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей. *PMЖ*. 2021;29(4):40-4 [Krivoborodov GG, Tur EI. Herbal medicinal product based on the hexane extract of Serenoa repens in patients with lower urinary tract symptoms. *RMJ*. 2021;4:40-4 (in Russian)].
19. Alcaraz A, Gacci M, Ficarra V, et al. Efficacy and Safety of the Hexanic Extract of Serenoa repens vs. Watchful Waiting in Men with Moderate to Severe LUTS-BPH: Results of a Paired Matched Clinical Study. *J Clin Med*. 2022;11(4):967. DOI:10.3390/jcm11040967
20. Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Гипотеза о возможных механизмах терапевтического действия гексанового экстракта Serenoa repens на состояние гипертрофированного мочевого пузыря в соответствии с патогенезом его дисфункции при инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2023;16(2):16-30 [Sivkov AV, Kirpatovskiy VI. Hypothesis about the possible mechanisms of therapeutic action of Serenoa repens hexane extract on the hypertrophied bladder in accordance with the pathogenesis of its dysfunction caused by bladder outlet obstruction. *Experimental and Clinical Urology*. 2023;16(2):16-30 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2023-16-2-16-30
21. Бачурин Г.В. Характеристика инфекции мочевых путей больных мочекаменной болезнью и ее комбинированное лечение на современном этапе. *Урология*. 2015;19(4):30-3 [Bachurin GV. Kharakteristika infektsii mochevykh putei bol'nykh mochekamennoi bolezniu i ee kombinirovannoe lechenie na sovremennom etape. *Urologiya*. 2015;19(4):30-3 (in Russian)].
22. Trivisonno LF, Sgarbossa N, Alvez GA, et al. Serenoa repens for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol*. 2021;62(5):520-34. DOI:10.4111/icu.20210254
23. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of Serenoa repens (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*. 2018;122(6):1049-105. DOI:10.1111/bju.14362
24. Амдий Р.Э., Симанов Р.Н. Современные возможности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевыводящих путей: новые данные и опыт клинического применения гексанового экстракта плодов Serenoa repens. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(4):228-34 [Amdiy RE, Simanov RN. Modern treatment options for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new data and clinical picture of the hexane extract of Serenoa repens fruit. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(4):228-34 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2024-8-4-7
25. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Available at: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2025.pdf>. Accessed: 01.10.2025.
26. Глыбочко П.В., Зезеров Е.Г., Бутнару Д.В., и др. Витамины и каротиноиды в динамике процесса онкогенеза предстательной железы. *Сеченовский вестник*. 2011;3-4(5-6):4-13 [Glybochko PV, Zezerov EG, Butnaru DV, et al. Vitaminy i karotinoidy v dinamike protsessa onkogeneza predstate'noi zhelezy. *Sechenovskii vestnik*. 2011;3-4(5-6):4-13 (in Russian)].
27. Агавердиев Б.Н., Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А., и др. Антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации сперматозоидов. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2024;17(2):26-34 [Agaverdiev BN, Asfandiyarov FR, Kruglov VA, et al. Antioxidant therapy in the correction of sperm DNA fragmentation. *Experimental and Clinical Urology*. 2024;17(2):26-34 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2024-17-2-26-34
28. Osadchuk L, Kleshchev M, Danilenko A, Osadchuk A. Impact of seminal and serum zinc on semen quality and hormonal status: A population-based cohort study of Russian young men. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126855. DOI:10.1016/j.jtemb.2021.126855
29. Елисеева Т. Селен (Se) – значение для организма и здоровья + 30 лучших источников. *Журнал здорового питания и диетологии*. 2023;19(5):55-64 [Eliseeva T. Selen (Se) – znachenie dlia organizma i zdorov'ia + 30 luchshikh istochnikov. *Zhurnal zdorovogo pitaniia i dietologii*. 2023;19(5):55-64 (in Russian)]. DOI:10.59316/vi19.160
30. Barbaresi U, Dicuio M, Mineo Bianchi F, et al. Efficacy of Serenoa repens lipido-sterolic extract alone or in combination with propolis polyphenols and Boswellia serrata extract suppositories on PSA level and symptoms in patients affected by lower urinary tract disorders. *Arch Ital Urol Androl*. 2025;97(3):13877. DOI:10.4081/aiua.2025.13877
31. Ryu YW, Lim SW, Kim JH, et al. Comparison of tamsulosin plus serenoa repens with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int*. 2015;94(2):187-93. DOI:10.1159/000366521
32. Veltri RW, Marks LS, Miller MC, et al. Saw palmetto alters nuclear measurements reflecting DNA content in men with symptomatic BPH: evidence for a possible molecular mechanism. *Urology*. 2002;60:617-22. DOI:10.1016/s0090-4295(02)01838-1

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аль-Шукри Адель Сальманович** – д-р мед. наук, проф., рук. урологического отд-ния №1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: ad330@mail.ru

Коломийцева Мария Руслановна – студентка ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

✉ **Adel S. Al-Shukri** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: ad330@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6543-8589

Maria R. Kolomiitseva – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0001-9835-4055

Статья поступила в редакцию / Submitted: 07.10.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 25.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Анализ клинических факторов риска развития осложнений периферической венозной катетеризации

Л.Ю. Архиреева^{✉1,2}, О.В. Мидленко¹, В.И. Мидленко¹, А.А. Архиреева¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Ульяновск, Российская Федерация

²ГУЗ «Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного», Ульяновск, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Периферическая венозная катетеризация (ПВК) – одна из наиболее часто выполняемых инвазивных процедур в стационарной практике. Она широко применяется для введения инфузионных растворов, лекарственных средств и компонентов крови. Несмотря на кажущуюся безопасность, ПВК нередко сопровождается локальными осложнениями, влияющими на результат лечения и комфорт пациента. Выявление клинических факторов риска осложненного течения ПВК представляет важную задачу для повышения качества сосудистого доступа и оптимизации тактики ведения пациентов.

Цель. Определить статистически значимые клинические предикторы осложненного течения ПВК и оценить их влияние на развитие катетер-ассоциированных осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены 167 катетеризаций, проведенных в отделениях хирургического и реабилитационного профиля. Анализировались демографические и клинические характеристики пациентов, включая возраст, индекс массы тела, наличие осложнений ПВК в анамнезе. Анализировались визуализация и пальпация вен, калибр используемого катетера, длительность его стояния, а также особенности техники катетеризации. Оценивались частота и структура локальных осложнений. Применен однофакторный логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

Результаты. Осложнения выявлены в 66,5% случаев. Наиболее частыми являлись боль в области установки катетера (25,2%), флебит (15,3%), экстравазация (12,6%), гематома (10,2%), обструкция катетера (8,4%). Существенными факторами риска оказались: осложнения в анамнезе (ОШ 15,6), малый калибр вены (ОШ 5,38), отсутствие визуализации/пальпации вен (ОШ 3,40), длительность стояния катетера >48 ч (ОШ 3,12), индекс массы тела >28 (ОШ 4,00), возраст >18 лет (ОШ 3,53).

Заключение. Выявлены клинические параметры, достоверно повышающие риск осложнений ПВК. Их учет позволит осуществлять раннюю стратификацию риска, обосновывать выбор метода сосудистого доступа и индивидуализировать тактику ведения пациентов. Применение риск-ориентированного подхода к выполнению ПВК может способствовать снижению частоты осложнений, повышению безопасности процедуры и улучшению качества медицинской помощи.

Ключевые слова: периферическая венозная катетеризация, осложнения, предикторы, факторы риска, сосудистый доступ, флебит, экстравазация

Для цитирования: Архиреева Л.Ю., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Архиреева А.А. Анализ клинических факторов риска развития осложнений периферической венозной катетеризации. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):807–811. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203405

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Analysis of clinical risk factors for complications of peripheral venous catheterization

Larisa Yu. Arkhireeva^{✉1,2}, Oleg V. Midlenko¹, Vladimir I. Midlenko¹, Anastasia A. Arkhireeva¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

²St. Andrew the Apostle the First-Called City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russian Federation

Abstract

Background. Peripheral venous catheterization (PVC) is one of the most frequently performed invasive procedures in hospital practice. It is widely used for administration of infusion solutions, medications, and blood products. Despite its relative simplicity and perceived safety, PVC is often accompanied by local complications that may worsen clinical outcomes and patient discomfort. Identification of clinical risk factors for complicated PVC remains an important task for improving the quality of vascular access and optimizing patient management strategies.

Aim. To identify statistically significant clinical predictors of complicated peripheral venous catheterization and to assess their impact on the development of catheter-related complications.

Materials and methods. The study included 167 cases of PVC performed in surgical and rehabilitation departments. Demographic and clinical characteristics were analyzed, including patient age, body mass index, history of previous PVC-related complications, vein visualization and palpation prior to puncture, catheter gauge, duration of catheter placement, and features of the catheterization technique. The frequency and structure of local complications were evaluated. Univariate logistic regression analysis was used with calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals.

Results. Complications were identified in 66.5% of cases. The most common were pain at the catheter insertion site (25.2%), phlebitis (15.3%), extravasation (12.6%), hematoma (10.2%), and catheter obstruction (8.4%). Significant risk factors for complicated PVC included a history of complications (OR=15.6), small vein diameter (OR=5.38), absence of vein visualization or palpation prior to puncture (OR=3.40), catheter dwell time exceeding 48 hours (OR=3.12), BMI>28 (OR=4.00), and age over 18 years (OR=3.53).

Conclusion. Several clinical parameters were identified as significant predictors of complications associated with PVC. Consideration of these factors enables early risk stratification, supports justified selection of vascular access techniques, and allows for individualized patient management. Implementation of a risk-based approach to PVC may contribute to reducing complication rates, improving procedural safety, and enhancing the overall quality of medical care.

Keywords: peripheral venous catheterization, complications, predictors, risk factors, vascular access, phlebitis, extravasation

For citation: Arkhireeva LYu, Midlenko OV, Midlenko VI, Arkhireeva AA. Analysis of clinical risk factors for complications of peripheral venous catheterization. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):807–811. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203405

Введение

Периферическая венозная катетеризация (ПВК) – одна из наиболее часто выполняемых инвазивных процедур в стационарной медицинской практике. Несмотря на ее относительно простоту, ПВК сопровождается риском локальных осложнений, таких как флебит, инфильтрация, гематомы, тромбозы и обструкция катетера. Частота таких осложнений, по данным литературы, колеблется от 20 до 70% в зависимости от условий проведения процедуры, состояния пациента и квалификации медицинского персонала [1–3].

В литературе описаны и тяжелые последствия, включая ишемию конечностей, некроз и случаи ампутации при неправильной установке или инфекционных осложнениях [4]. Это подчеркивает, что значительный разброс данных о частоте осложнений, вероятно, связан с системной недооценкой и неполной регистрацией нежелательных исходов в клинической практике.

Современные клинические рекомендации регламентируют технику катетеризации, выбор размера катетера, условия его фиксации и сроки замены [5–7]. Тем не менее даже при их соблюдении риск осложнений остается существенным, особенно в условиях хирургических и реабилитационных стационаров, где контингент пациентов характеризуется полиморбидностью, истощением сосудистого русла, наличием предшествующих катетеризаций.

В последние годы в мировой литературе все больше внимания уделяется попыткам разработки прогностических инструментов для оценки вероятности осложнений ПВК до момента ее выполнения [8–10]. Однако универсальной шкалы риска на основе клинических предикторов пока не существует. Выявление факторов, достоверно ассоциированных с развитием осложнений, является первым этапом построения надежной модели прогнозирования, способной повысить безопасность сосудистого доступа, улучшить качество медицинской помощи и снизить расходы на лечение осложнений.

Цель исследования – выявить клинические факторы риска локальных осложнений ПВК в условиях многопрофильного хирургического стационара и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное интервенционное исследование, направленное на анализ частоты и структуры осложнений ПВК и выявление ассоциированных с ними клинических предикторов. Исследование проходило с сентября 2023 по май 2024 г. на базе многопрофильного хирургического стационара ГУЗ «ГКБ св. ап. Андрея Первозванного» (г. Ульяновск).

Критерии включения и исключения

В исследование включены пациенты в возрасте от 0 до 80 лет, проходившие лечение в хирургических, акушерско-гинекологических, клинических и реабилитационных отделениях, которым проводилась катетеризация периферических вен с предполагаемой длительностью стояния катетера более 24 ч. Обязательным условием включения являлось наличие информированного добровольного согласия пациента или его законного представителя.

Критерии исключения: пациенты старше 80 лет, пациенты реанимационных отделений с баллом по шкале SOFA >2, отсутствие информированного согласия, установка более двух катетеров, уже установленный катетер на момент включения, отказ от наблюдения за катетером и тканями в зоне пункции.

Популяция и наблюдение

Всего в исследование включены 85 пациентов, которым суммарно установлено 167 периферических веноз-

ных катетеров. Катетеризации выполнялись подготовленным средним медицинским персоналом. Состояние пациентов оценивалось до, во время и после установки катетера с документированием всех клинических параметров и признаков осложнений. Наблюдение за местом катетеризации проводилось каждые 12 ч, а также при появлении жалоб со стороны пациента или медицинского персонала.

Оценка осложнений

В качестве локальных осложнений учитывались: инфильтрация (экстравазация), гематома, флебит, обструкция катетера, непреднамеренное удаление катетера, болевой синдром, связанный с катетером. Диагностика осложнений проводилась на основании клинических признаков, визуального осмотра, пальпации, термометрии кожных покровов, лабораторных и при необходимости – ультразвуковых исследований.

Источники данных

Клинические и процедурные данные извлекались из следующих форм учетной медицинской документации:

- медицинская карта стационарного больного (форма №003/у);
- история болезни родильницы (форма №096/у-20);
- медицинская карта пациента, проходящего медицинскую реабилитацию (форма №003/у);
- региональная медицинская информационная система.

Использование форм подтверждено действующими нормативными документами Минздрава России (приказы №1030 от 04.10.1980, №1130н от 20.10.2020, №530н от 05.08.2022).

Переменные и предикторы

Оценивались демографические данные (возраст, пол, индекс массы тела – ИМТ), анамнез (многократные катетеризации, хронические и сосудистые заболевания, вредные привычки), параметры венозного доступа (визуализация и пальпация вен, калибр вены, диаметр катетера, сторона установки, количество попыток, время стояния катетера, опыт медицинского персонала, метод инфузии). Катетеры устанавливали в вены различного диаметра, с учетом анатомии и состояния сосудистой стенки.

Статистический анализ

Анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения R версии 4.2.1 и SPSS 21. Для оценки ассоциаций между осложнениями и переменными использовались точный критерий Фишера, логистическая регрессия, расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значимость факторов проверялась при уровне $p < 0,05$. Для исключения мультиколлинеарности оценивали коэффициенты инфляции дисперсии (VIF), корреляционную тепловую матрицу и коэффициенты Спирмена. Предикторы, не достигшие статистической значимости, но обладающие клинической значимостью, также анализировались в совокупности.

Результаты

Частота и структура осложнений

Из 167 установленных периферических венозных катетеров осложнения зарегистрированы в 111 (66,5%) случаях, отсутствие осложнений – в 56 (33,5%) случаях. Наиболее часто встречались флебит, экстравазация, обструкция катетера и гематомы (табл. 1, рис. 1).

Флебит диагностирован в 15,3% случаев, экстравазация – в 12,6%, гематома – в 10,2%, обструкция катетера – в 8,4%. Боль как самостоятельное осложнение зафиксирована у 25,2% пациентов, преимущественно в педиатрической группе.

Таблица 1. Распределение осложнений ПВК (n=167)

Table 1. Distribution of peripheral venous catheterization (PVC) complications (n=167)

Вид осложнения	Абс.	%
Боль в месте установки	28	25,2
Флебит	17	15,3
Экстравазация	21	12,6
Гематома	17	10,2
Обструкция катетера	14	8,4
Прочие	14	8,4
Всего осложнений	111	66,5

Примечание. Один пациент мог иметь более одного осложнения.
Note. One patient might have more than one complication.

Таблица 2. Статистически значимые предикторы осложнений ПВК (однофакторный анализ)

Table 2. Statistically significant predictors of PVC complications (univariate analysis)

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-значение
Возраст >18 лет	3,53	1,67–7,58	0,0003
ИМТ>28	4,00	1,87–9,05	<0,0001
Время стояния катетера >48 ч	3,12	1,48–6,65	0,001
Анамнез осложненной катетеризации	15,6	–	<0,001
Вены не визуализируются/не пальпируются	3,40	1,71–6,54	<0,001
Малый калибр вены	5,38	2,49–12,24	<0,001

Статистически значимые клинические предикторы осложнений

Проведен однофакторный анализ с использованием точного теста Фишера, расчетом ОШ и 95% ДИ. Из 16 потенциальных факторов риска статистически значимыми предикторами осложнений оказались:

- возраст старше 18 лет – ОШ 3,53 (95% ДИ 1,67–7,58); $p=0,0003$;
- ИМТ>28 – ОШ 4,00 (95% ДИ 1,87–9,05); $p<0,0001$;
- время стояния катетера >48 ч – ОШ 3,12 (95% ДИ 1,48–6,65); $p=0,001$;
- отсутствие визуализации и пальпации вен – ОШ 3,4 (95% ДИ 1,71–6,54); $p<0,001$;
- малый калибр вены – ОШ 5,38 (95% ДИ 2,49–12,24); $p<0,001$;
- наличие анамнеза неудачных катетеризаций – ОШ 15,6 (обратное значение ОШ 0,064); $p<0,001$.

Пол пациентов и диаметр катетера не достигли статистической значимости ($p=0,159$ и $0,085$ соответственно), но оставлены в анализе с учетом их потенциальной клинической значимости (табл. 2).

Взаимодействие предикторов

Для исключения мультиколлинеарности между переменными выполнен расчет VIF, а также корреляционный анализ. Высокие значения VIF отмечены только у двух переменных: диаметр катетера и калибр вены, что потребовало исключения одного из них. В окончательный анализ включено 7 независимых предикторов осложнений.

Рис. 1. Частота основных осложнений ПВК.

Fig. 1. Frequency of major PVC complications.

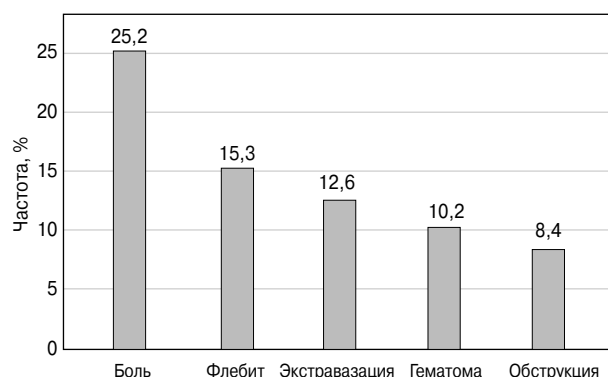
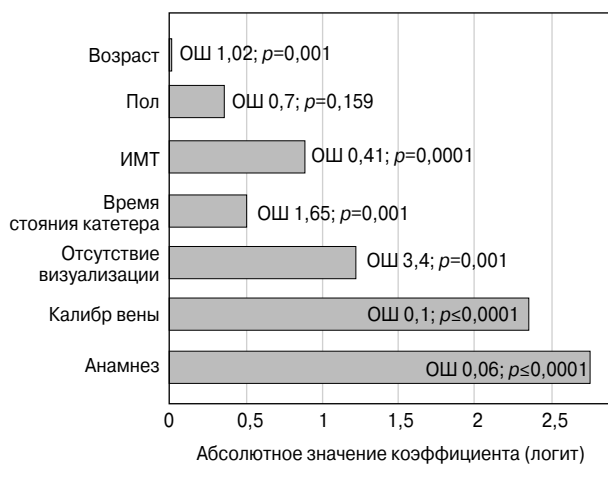


Рис. 2. Значимость клинических предикторов осложнений ПВК в модели логистической регрессии (по шкале логит).

Fig. 2. The significance of clinical predictors of PVC complications in the logistic regression model (according to the logit scale).



Наиболее значимым оказался предиктор анамнез затрудненной катетеризации: его отсутствие снижало риск осложнений более чем в 15 раз. Далее следовали малый калибр вены, отсутствие визуализации вен, высокий ИМТ, пролонгированное нахождение катетера, возраст и женский пол (рис. 2).

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют высокую частоту локальных осложнений при катетеризации периферических вен – 66,5%, что соответствует верхней границе данных, представленных в международной литературе [1–4]. Такое значение может быть связано с разнообразием профилей пациентов, наличием полиморбидности и варьирующимся уровнем технической сложности процедуры.

Наиболее значимыми факторами риска осложнений в настоящем исследовании стали: наличие анамнеза затрудненной катетеризации, малый калибр вены, отсутствие визуализации вен, пролонгированное стояние катетера, избыточная масса тела, возраст старше 18 лет и (погранично значимо) женский пол. Важно отметить, что каждый из этих факторов по отдельности оказывает умеренное влияние, но их комбинация значительно увеличивает риск развития осложнений. Это подчеркивает необходимость перехода от оценки изолированных признаков к анализу совокупности клинических параметров.

Особого внимания заслуживает предиктор анамнез неудачных катетеризаций. Его отсутствие уменьшало риск осложнений более чем в 15 раз, что подчеркивает важность подробного сбора анамнеза даже при рутинных вмешательствах. Также подтверждено значительное влияние анатомо-функциональных факторов, таких как диаметр и доступность вен. Пациенты с венами малого калибра, которые не удается визуализировать или пальпировать, демонстрировали достоверно более высокий риск неблагоприятных исходов. Эти данные коррелируют с результатами зарубежных исследований, в которых аналогичные характеристики рассматривались как составляющие трудного венозного доступа [5–8].

Выявленная зависимость между ИМТ>28 и риском осложнений также отражает описанные в литературе сложности венозного доступа у пациентов с ожирением, обусловленные затрудненной визуализацией сосудов, изменением анатомических ориентиров и повышенной частотой технических ошибок [9, 10].

Интерес представляет предиктор времени стояния катетера. Согласно результатам длительного нахождения катетера (>48 ч) ассоциировано с более чем 3-кратным увеличением риска флебита и других осложнений, что согласуется с клиническими рекомендациями по замене периферического венозного катетера не реже чем каждые 72 ч [11, 12].

Наличие статистически незначимой, но клинически выраженной тенденции к более высокой частоте осложнений у женщин также отражено в отдельных публикациях и требует дальнейшего изучения с привлечением более объемных выборок [13].

Важно подчеркнуть, что не все изученные параметры оказались значимыми. Так, наличие хронических или сосудистых заболеваний, вредных привычек, опыт медицинского работника, время процедуры и метод инфузии не продемонстрировали статистически достоверной связи с осложнениями. Это указывает на то, что не каждый логистически значимый признак обладает прогностической ценностью, особенно при рассмотрении его в изоляции.

Результаты исследования подчеркивают необходимость внедрения персонализированного подхода к обеспечению сосудистого доступа и создания прогностической шкалы, учитывающей индивидуальные особенности пациента, анатомию вен и характеристики процедуры. Такая шкала может стать инструментом для стратификации риска и принятия решений о применении альтернативных методов катетеризации (например, под ультразвуковым наведением или с привлечением более опытного персонала).

Заключение

В результате проведенного проспективного исследования установлена высокая частота локальных осложнений при катетеризации периферических вен в условиях многопрофильного стационара. На основании анализа клинических и процедурных факторов риска выявлены достоверные предикторы осложненного течения катетеризации: наличие анамнеза затрудненной катетеризации, малый калибр вены, отсутствие визуализации вен, ИМТ>28, возраст старше 18 лет и длительность стояния катетера более 48 ч.

Полученные данные свидетельствуют о значимости комплексной оценки клинического статуса пациента и параметров венозного доступа при планировании катетеризации. Результаты могут быть использованы в клинической практике для стратификации риска осложнений и обоснования выбора метода установки катетера. Выявленные предикторы легли в основу разработки прогностической модели, представленной во второй части исследования.

Раскрытие конфликта 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. Л.Ю. Архиреева – концептуализация, курация данных, исследование, написание – первоначальный вариант; О.В. Мидленко – формальный анализ, методология, управление проектом; В.И. Мидленко – написание – рецензирование и редактирование, надзор; А.А. Архиреева – статистическая обработка данных, валидация, программное обеспечение.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. L.Yu. Arkhireeva – conceptualization, data curation, investigation, writing – original draft; O.V. Midlenko – formal analysis, methodology, project administration; V.I. Midlenko – writing – review, editing, supervision; A.A. Arkhireeva – statistical analysis, validation, software.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УлГУ; протокол №8 от 17.04.2024. Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ulyanovsk State University; protocol No. 8 dated 17.04.2024. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.


Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Ловцова Л.В., Занозина О.В. Термодинамические основы диагностики воспаления мягких тканей в области постинъекционных кровоподтеков. *Исследования по диссертационным темам.* 2015;4:228-32 [Uraikov AL, Uraikova NA, Lovtsova LV, Zanozina OV. Termodinamicheskie osnovy diagnostiki vospaleniya miagkikh tkanei v oblasti postinjeckionnykh krovopodtekov. *Issljedovanie po dissertatsionnym temam.* 2015;4:228-32 (in Russian)].
2. Boyd S, Aggarwal I, Davey P, et al. Peripheral intravenous catheters: the road to quality improvement and safer patient care. *J Hosp Infect.* 2011;77(1):37-41.
3. Буйденко Ю.В. Современные подходы к обеспечению длительного венозного доступа в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021;10(3):69-78 [Buydenok YuV. Modern approaches for long-term venous access in oncology. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(3):69-78 (in Russian)].
4. Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2017;65(10):1757-62. DOI:10.1093/cid/cix562
5. Венозный катетер. Использование, уход, контроль, осложнения. Уч. пособие для врачей, ординаторов, аспирантов, медицинских сестер. М., 2023 [Venoziyi kateter. Ispolzovanie, ukhod, kontrol, oslozhneniia. Uch. posobie dlia vrachei, ordinatov, aspirantov, meditsinskikh sester. Moscow, 2023 (in Russian)].
6. Taşkın O, Günay İsmailoğlu E. Validity and reliability of the Turkish version of the Difficult Intravenous Access Scale for adult patients. *J Res Nurs.* 2024;29(1):219. DOI:10.1177/17449871241226586

7. Paterson RS, Schults JA, Slaughter E, et al. Peripheral intravenous catheter insertion in adult patients with difficult intravenous access: a systematic review of assessment instruments, clinical practice guidelines and escalation pathways. *Emerg Med Australas.* 2022;34(6):870-81. DOI:10.1111/1742-6723.14069
8. Rodríguez-Calero MA, Blanco-Mavillard I, Morales-Asencio JM, et al. Defining risk factors associated with difficult peripheral venous cannulation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2020;49(3):273-86.
9. de la Vieja-Soriano M, Blanco-Daza M, Macip-Belmonte S, et al. Difficult intravenous access in a paediatric intensive care unit. *Enferm Intensiva (Engl Ed).* 2022;33(2):67-76.
10. van Loon FHJ, van Hooff LWE, de Boer HD, et al. The Modified A-DIVA Scale as a predictive tool for prospective identification of adult patients at risk of a difficult intravenous access: a multicenter validation study. *J Clin Med.* 2019;8(2):144. DOI:10.3390/jcm8020144
11. Национальное общество специалистов по сосудистому доступу. Периферический венозный доступ. Методические рекомендации. М.: НОССКД, 2021. Режим доступа: https://nasskd.ru/recommendations/pivc_2021.pdf. Дата обращения 18.07.2025 [Perifericheskii venoznyi dostup. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: NOSSKD, 2021. Available at: https://nasskd.ru/recommendations/pivc_2021.pdf. Accessed: 18.07.2025 (in Russian)].
12. Межрегиональная общественная организация «Общество врачей и медицинских сестер». Венозный доступ. Методические руководства. М., 2019; с. 82 [Mezhregionalnaia obshchestvennaia organizatsia "Obshchestvo vrachei i meditsinskikh sester". Venoznyi dostup. Metodicheskie rukovodstva. Moscow, 2019; p. 82 (in Russian)].
13. Yeguas VA, Lopez MAT, Serrano EM, et al. Vascular access care in patients with multimorbidity. *Br J Nurs.* 2021;30(8):S26-35. DOI:10.12968/bjon.2021.30.8.s2


Информация об авторах / Information about the authors

 **Архиреева Лариса Юрьевна** – ассистент каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ, зав. отд-нием анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог ГУЗ «ГКБ св. ап. Андрея Первозванного». E-mail: arkhireevalarisa@gmail.com; SPIN-код: 7354-7766

Мидленко Олег Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ

Мидленко Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ

Архиреева Анастасия Александровна – клин. ординатор, ассистент каф. общей и клинической морфологии ФГБОУ ВО УлГУ

 **Larisa Yu. Arkhireeva** – Assistant of Professor, Ulyanovsk State University, St. Andrew the Apostle the First-Called City Clinical Hospital. E-mail: arkhireevalarisa@gmail.com; ORCID: 0009-0002-3801-1672

Oleg V. Midlenko – D. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University. ORCID: 0000-0001-8076-7145

Vladimir I. Midlenko – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. ORCID: 0000-0003-4358-8484

Anastasia A. Arkhireeva – Clinical Resident, Ulyanovsk State University. ORCID: 0009-0003-9970-5587

Статья поступила в редакцию / Submitted: 19.07.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 07.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Особенности диагностики тромбоэмболии легочной артерии у госпитализированных пациентов с COVID-19

Д.В. Абрамов^{✉1,2}, А.В. Смолькина¹, М.В. Мензоров¹, А.В. Бырина³, Д.Д. Никишина¹

¹ФГБОУ «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Ульяновск, Российская Федерация

²ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн» Минздрава России, Ульяновск, Российская Федерация

³ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова», Ульяновск, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Определить эффективность диагностики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием валидированных шкал оценки риска ВТЭО и рутинных методов диагностики, таких как исследование уровня D-димера и Эхо-КГ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое контролируемое обсервационное исследование на базе госпиталя для лечения больных новой коронавирусной инфекцией ГУЗ «ЦКМСЧ им. В.А. Егорова» в 2020–2021 гг. В исследование включены 1050 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Для установления диагноза пациент должен был иметь положительный результат лабораторного теста на РНК SARS-CoV-2, выполненного методом амплификации нуклеиновых кислот (тест полимеразной цепной реакции в реальном времени). Всем пациентам выполнено клиническое исследование, лабораторные и инструментальные методы обследования в соответствии с действующими на момент госпитализации версиями Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России (версии 6–11).

Результаты. Диагностика венозных тромбоэмболических осложнений на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 может быть затруднительной, так как клинические проявления легочной эмболии и тяжелого течения коронавирусной пневмонии могут быть схожими. При использовании общепринятых шкал оценки риска ВТЭО эффективность в плане точности и полноты прогнозирования отмечена только у шкалы IMPROVEDD, в то время как шкала Wells была самой неточной. Кроме того, оба заболевания могут сопровождаться увеличением уровня D-димера и иметь признаки дисфункции правого желудочка при визуализации с помощью трансторакальной эхокардиографии.

Заключение. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с использованием стандартных алгоритмов может быть затруднена, что указывает на возможную безальтернативность стартового проведения компьютерной томографической ангиографии легких. Кроме того, полученные данные демонстрируют, что проведение реперфузионной терапии пациентам с легочной эмболией высокого риска только на основании результатов эхокардиографического исследования может быть ошибочным.

Ключевые слова: COVID-19, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, шкала риска ВТЭО, дисфункция правого желудочка, D-димер, реперфузионная терапия

Для цитирования: Абрамов Д.В., Смолькина А.В., Мензоров М.В., Бырина А.В., Никишина Д.Д. Особенности диагностики тромбоэмболии легочной артерии у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):812–816. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203383

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Diagnostic features of pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19

Dmitriy V. Abramov^{✉1,2}, Antonina V. Smolkina¹, Maksim V. Menzorov¹, Anna V. Byrina³, Daria D. Nikishina¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ulyanovsk, Russian Federation

³Egorov Central Clinical Medical and Sanitary Unit, Ulyanovsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To determine the effectiveness of diagnosing venous thromboembolic complications in patients with novel coronavirus infection COVID-19 using validated VTE risk assessment scales and routine diagnostic methods such as D-dimer level testing and echocardiography.

Materials and methods. A retrospective, cohort, single-center, controlled, observational study was conducted at the Egorov Central Clinical Medical and Sanitary Unit for patients with novel coronavirus infection in 2020–2021. The study included 1050 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. To establish the diagnosis, patients had to have a positive laboratory test result for SARS-CoV-2 RNA, performed by nucleic acid amplification (real-time polymerase chain reaction test). All patients underwent clinical examination, laboratory, and instrumental diagnostic methods in accordance with the versions of the Provisional Methodological Recommendations for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) of the Ministry of Health of Russia (versions 6–11) valid at the time of hospitalization.

Results. Diagnosing venous thromboembolic complications in the context of novel coronavirus infection COVID-19 can be challenging, as the clinical manifestations of pulmonary embolism and severe coronavirus pneumonia can be similar. When using commonly accepted VTE risk assessment scales, effectiveness in terms of accuracy and completeness of prediction was noted only for the IMPROVEDD scale, while the Wells scale was the least accurate. Furthermore, both conditions can be accompanied by an increase in D-dimer levels and show signs of right ventricular dysfunction on transthoracic echocardiography.

Conclusion. The diagnosis of pulmonary embolism in patients with novel coronavirus infection COVID-19 using standard algorithms can be difficult, suggesting the potential indispensability of initial computed tomography angiography of the lungs. Moreover, the obtained data demonstrate that performing reperfusion therapy for high-risk pulmonary embolism patients solely based on echocardiographic findings may be erroneous.

Keywords: COVID-19, venous thromboembolism, pulmonary embolism, VTE risk assessment, right ventricular dysfunction, D-dimer, reperfusion therapy

For citation: Abramov DV, Smolkina AV, Menzorov MV, Byrina AV, Nikishina DD. Diagnostic features of pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):812–816. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203383

Введение

Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется 39–115 новых случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и 35–115 случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 100 тыс. взрослого населения. Очевидно, что непосредственная угроза для жизни связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. При этом среди всех умерших исходный диагноз ТЭЛА был поставлен всего лишь 7%. В 59% случаев такой диагноз был установлен только при вскрытии, а 34% летальных исходов пришлось на долю внезапной смерти, развившейся до начала какого-либо лечения. Нужно отметить, что летальный исход при ТЭЛА напрямую зависит не только от своевременной правильной диагностики, но и от вовремя начатой адекватной терапии. При массивном поражении легочного русла показатель летальности среди нелеченых больных составляет 40–70%, а при проведении адекватной терапии не превышает 8–10%. По данным некоторых исследований, лишь 15% пациентов с ТЭЛА получают необходимый объем лечения [1].

Согласно клиническим рекомендациям Евразийской ассоциации терапевтов (2021 г.) для оценки вероятности наличия ТЭЛА у пациентов невысокого риска рекомендуется ориентироваться на собственные врачебные знания и опыт или использовать валидированные индексы – индекс Wells или модифицированный индекс Geneva. Вторым этапом с целью исключения легочной эмболии у пациентов с невысокой предтестовой вероятностью необходимо оценивать концентрацию D-димера в сыворотке крови. При нестабильной гемодинамике в алгоритме диагностики ТЭЛА при невозможности немедленного выполнения ангиографии с помощью компьютерной томографии (КТ-ангиографии) легких возможно проведение прикроватной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью выявления признаков перегрузки (расширения и/или дисфункции) правого желудочка (ПЖ), обнаружение которых косвенно указывает на высокое давление в легочной артерии (ЛА) и тесно сопряжено с вероятностью летального исхода. При наличии перечисленных показателей возможно назначение реперфузионной терапии без КТ-ангиографии легких [1].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ), впервые широко распространившаяся в Китайской Народной Республике в конце 2019 г., вызвала масштабную пандемию и серьезный кризис системы здравоохранения во многих странах. Во многих исследованиях показано, что инфекция COVID-19 приводит к высокой частоте венозных тромбоэмболических осложнений, особенно среди тяжелобольных пациентов [2–4]. В частности, S. Norr и соавт. в метаанализе отмечали, что тромботические осложнения обнаруживаются в 7,9% случаев у больных, находящихся в инфекционных отделениях, и в 22,7% случаев у пациентов палаты интенсивной терапии и реанимации. При этом развитие ТЭЛА отмечалось в 3,5 и 17,5% случаев соответственно [5].

Диагностика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) на фоне COVID-19 может быть затруднительной, так как клинические проявления ТЭЛА и тяжелого течения коронавирусной пневмонии могут быть схожими. Признаки ТЭЛА, такие как одышка, цианоз, тахипноэ, кровохарканье, синкопе, пресинкопе, тахикардия, гипотензия, также характерны для тяжелой коронавирусной пневмонии. Повышение уровня D-димера может наблюдаться как при ТЭЛА и COVID-19 с сопутствующими ВТЭО, так и при тяжелой коронавирусной пневмонии без признаков ТЭЛА на КТ-ангиографии легких. При этом повышенный уровень D-димера при COVID-19 во многих случаях свидетельствует о тяжести текущего воспалительного процесса (тромбовоспаление), а не о ТГВ или ТЭЛА [6].

Существующие в настоящее время шкалы оценки риска тромбозов у больных COVID-19 (Wells, IMROVE-DD, Padua, Geneva) проанализированы лишь в небольшом чис-

ле исследований, где их прогностическая полнота и точность оценивались для конкретных тромботических состояний, например при ТЭЛА, или для определенных групп пациентов [7–9]. Использование шкалы Wells, включенной в международные стандарты диагностики и лечения ТЭЛА, недостаточно эффективно у больных COVID-19. Ранее, до эпидемии COVID-19, решение о необходимости проведения КТ-ангиографии легких для исключения ТЭЛА у пациентов невысокого риска неблагоприятного исхода принималось на основе клинической вероятности, определяемой по показателям шкал Wells и Geneva, а также уровню D-димера. Однако у больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, наблюдается протромботическое и провоспалительное состояние, что может осложнить применение указанных алгоритмов для отбора пациентов, подлежащих КТ-ангиографии легких. При этом диагностика ТЭЛА у больных COVID-19 представляет определенные трудности, поскольку оба заболевания могут проявлять схожие симптомы и признаки, а также сопровождаться увеличением уровня D-димера. В. Silva и соавт. отмечают, что традиционные показатели клинического прогнозирования не обладают достаточной точностью у пациентов с COVID-19, и для более эффективного отбора пациентов для КТ-ангиографии легких рекомендуется учитывать более высокий уровень D-димера, что позволит снизить риски, связанные с контрастированием и лучевым воздействием, у такой группы пациентов [10]. В. Kirsch и соавт. обнаружили, что наличие предыдущих или текущих признаков ТГВ, высокая оценка по шкале Wells (больше 4 баллов) и уровень D-димера в крови, превышающий верхние нормальные значения в 5 раз и более с поправкой на возраст, связаны с развитием ТЭЛА. Однако лишь у 33% пациентов с ТЭЛА наблюдалась оценка по шкале Wells на уровне 4 баллов или выше [11].

Кроме этого, согласно имеющимся публикациям, при проведении трансторакальной ЭхоКГ у больных COVID-19 наблюдается увеличение размеров ПЖ, систолического и среднего давления в ЛА, степени трикуспидальной регургитации и снижение экскурсии движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК) на стороне свободной стенки ПЖ (TAPSE) [12, 13]. Дисфункция ПЖ может встречаться и при сохраненной фракции выброса ЛЖ у больных COVID-19, имевших повышенный уровень тропонина I [14, 15]. Дисфункция ПЖ также определяется как частая находка и, что важно, как мощный предиктор заболеваемости и летальности при COVID-19. В исследовании E. Argulian и соавт. из 110 случаев COVID-19 дилатацию ПЖ отмечали в 31% [16]. Кроме того, исследование Y. Li и соавт. продемонстрировало, что у пациентов с наибольшей продольной деформацией ПЖ была максимальная частота сердечных сокращений, высокий уровень D-димера и С-реактивного белка, они чаще нуждались в неинвазивной и инвазивной искусственной вентиляции легких. Согласно данным Y. Li и соавт., показатели глобальной деформации ПЖ в продольном направлении, TAPSE и процент изменения площади полости ПЖ (FAC) можно считать прогностическими критериями выживаемости больных COVID-19. Однако площадь под кривой для глобальной деформации ПЖ в продольном направлении (0,87) была больше по сравнению с FAC (0,72; $p=0,028$) и TAPSE (0,67; $p=0,002$). Предикторами высокой смертности были пороговые значения показателей для FAC 43,5% и TAPSE 23 мм. Пороговое значение глобальной деформации ПЖ в продольном направлении как прогностического маркера повышенной смертности составило 23% и ниже (в абсолютных значениях) с чувствительностью и специфичностью этого критерия 94,4 и 64,7% соответственно [15].

Резюмируя сказанное, можно сделать вывод о том, что ТЭЛА и тяжелое течение COVID-19 имеют очень схожие клинические, лабораторные и некоторые инструментальные признаки.

Следует отметить, что в начале пандемии COVID-19 некоторыми исследователями предприняты попытки лечения пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, с помощью реперфузионной терапии. Но они не доказали своей эффективности и безопасности [17–19].

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное когортное одноцентровое контролируемое обсервационное исследование на базе госпиталя для лечения больных коронавирусом ГУЗ «ЦКМСЧ им. В.А. Егорова» в 2020–2021 гг. В исследование включены 1050 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, 678 из них – с тяжелой COVID-19 в форме двусторонней вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью (т.е. зафиксированного в течение госпитализации хотя бы 1 раз уровня сатурации кислорода на открытом воздухе $\leq 93\%$). Диагноз НКИ установлен в соответствии с действующей на момент госпитализации версией Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению НКИ (COVID-19) Минздрава России (версии 6–11).

Диагностика и лечение также проводились в соответствии с этими рекомендациями. Для установления диагноза НКИ пациент должен был иметь положительный результат лабораторного теста на РНК SARS-CoV-2, выполненного методом амплификации нуклеиновых кислот (тест полимеразной цепной реакции в реальном времени). Критерии невключения в исследование: возраст младше 18 лет, пациенты, у которых летальный исход наступил в течение первых суток пребывания в стационаре, пациенты с эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА, развившихся на амбулаторном этапе и диагностированных при поступлении в стационар, беременные, пациенты, длительно принимающие антикоагулянты по другим показаниям на догоспитальном этапе или до момента включения в исследование (за исключением назначения антикоагулянтов на догоспитальном этапе в комплексном лечении COVID-19 в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению НКИ (COVID-19) Минздрава России версия 9 и более поздние).

Всем пациентам выполнено клиническое исследование, лабораторные и инструментальные методы обследования согласно Временным клиническим рекомендациям. Лабораторное исследование уровня D-димера проводилось в экстренной лаборатории госпиталя для лечения больных коронавирусом ГУЗ «ЦКМСЧ им. В.А. Егорова». В качестве инструментальных методов исследования применялись электрокардиография, КТ легких без контрастного усиления при поступлении на компьютерном томографе Siemens Somatom Drive, исследование вен нижних конечностей в качестве запланированного скрининга проводилось методом ультразвукового (УЗ) дуплексного ангиосканирования на УЗ-сканере Sonoscape S6PRO, трансторакальная ЭхоКГ – на УЗ-сканере Sonoscape S6PRO. При подозрении на ТЭЛА проводилась мультиспиральная КТ органов грудной полости с контрастированием ЛА (КТ-ангиопульмонография) на компьютерном томографе Siemens Somatom Drive, а также выполнялась прикроватная трансторакальная ЭхоКГ на УЗ-сканере Sonoscape S6PRO.

Для статистической обработки данных использовалась программа IBM SPSS Statistics версии 27.0.

Результаты

В связи с рутинным УЗ-скринингом (компрессионное УЗ дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей проводилось всем пациентам в течение 12 ч с момента поступления) ТГВ нижних конечностей выявлялись своевременно. Однако диагностика ТЭЛА по многим причинам была затруднена. Среди обследованных 1050 пациентов зафиксировано 466 вновь возникших ВТЭО у 378 пациентов (36%). В структуре ВТЭО преобладал ТГВ (333 случая),

Рис. 1. Структура ВТЭО у больных COVID-19.

Fig. 1. Structure of VTE in COVID-19 patients.

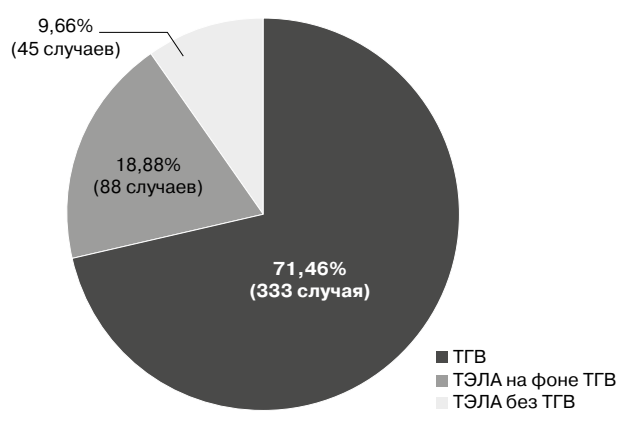


Таблица 1. Площади под кривой по данным анализа Precision-Recall шкал прогнозирования ВТЭО

Table 1. Area Under the Curve (AUC) from Precision-Recall Analysis of VT Prediction Scales

Шкала	AUC	Std Err	LCL (95%)	UCL (95%)
Wells	0,59	0,05	0,49	0,69
Geneva	0,74	0,05	0,63	0,85
Padua	0,72	0,04	0,61	0,83
IMROVEDD	0,84	0,03	0,76	0,92

реже встречалась ТЭЛА (133 случая), причем в 45 случаях диагностирована ТЭЛА без ТГВ, что составляет 34% всех случаев ТЭЛА, несмотря на то что по данным литературы в 80% случаев источник ТЭЛА – бассейн нижней полой вены, чаще всего ТГВ нижних конечностей проксимальных отделов (рис. 1).

У всех включенных в исследование больных COVID-19 вне зависимости от степени тяжести заболевания оценили вероятность развития ВТЭО (до его наступления) по четырем общепринятым шкалам оценки риска ВТЭО: IMROVEDD, Wells, Geneva и Padua.

Наиболее эффективной в плане точности и полноты прогнозирования ВТЭО у больных COVID-19 по итогам анализа оказалась шкала IMROVEDD (AUC 0,84), в то время как шкала Wells была самой неточной – AUC 0,59 (табл. 1).

При исследовании коагулограммы стандартные показатели функции плазменного звена гемостаза, такие как активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, протромбиновый индекс, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, у больных COVID-19 с ВТЭО значимо не различались в сравнении с пациентами без ВТЭО. Однако медиана значений D-димера значительно выше у пациентов с ВТЭО – 1865 [980; 2685] мкг/л, чем у пациентов без ВТЭО – 785 [550; 1095] мкг/л, при этом различия статистически значимы ($p < 0,05$), но уровень D-димера у пациентов без ВТЭО все равно был выше верхней границы нормы (рис. 2).

Для верификации ЭхоКГ-параметров перегрузки ПЖ у пациентов с ТЭЛА на фоне COVID-19 мы проанализировали протоколы трансторакальной ЭхоКГ 1050 пациентов. Но в связи с тем, что УЗ-исследование оператор-зависимое и осуществлялось в условиях массового поступления больных во время пандемии, к сожалению, оценка функции ПЖ проводилась не всегда, даже если имелись признаки легочной гипертензии. Кроме того, признак «60/60» [укорочение времени ускорения выброса в ЛА (<60 мс) с умеренным повышением систолического градиента давления на ТК (<60 мм рт. ст.)] и снижение пика систолической

Рис. 2. Медиана уровня D-димера у больных COVID-19 с ВТЭО и без ВТЭО.

Fig. 2. Median D-dimer levels in COVID-19 patients with and without VTE.

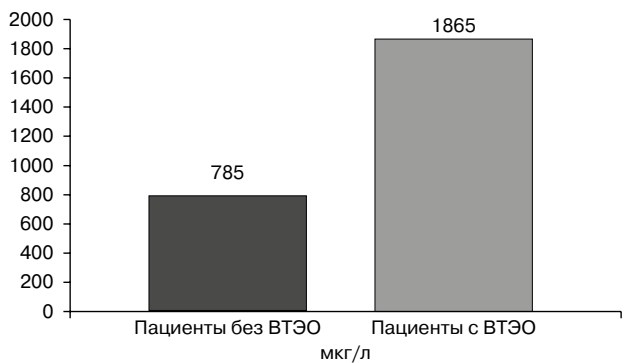


Таблица 2. Характеристика ЭхоКГ-параметров перегрузки ПЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ у больных COVID-19, осложненной ТЭЛА, и тяжелой COVID-19 без ТЭЛА

Table 2. Echocardiographic parameters of right ventricular overload in patients with COVID-19 complicated by pulmonary embolism (PE) and severe COVID-19 without PE

ЭхоКГ-параметры перегрузки ПЖ	COVID-19 без ТЭЛА (n=286)		COVID-19 с ТЭЛА (n=56)		p
	абс.	%	абс.	%	
Расширение ПЖ в парастернальной позиции	196	68,5	43	76,8	0,1
Дилатация ПЖ в апикальной позиции, ПЖ/ЛЖ > 1,0	202	70,6	45	80,4	0,1
Симптом МакКоннелла	145	50,7	33	58,9	0,3
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки	140	49,0	29	51,8	0,7
Расширение нижней полой вены со снижением коллабирования на вдохе	122	45,1	25	44,6	0,8
Мобильные тромбы в правых отделах сердца	0	0	1	1,8	0,4
Снижение систолической экскурсии кольца ТК в М-режиме (TAPSE < 16 мм)	132	46,2	31	55,4	0,2

скорости кольца ТК по данным тканевой миокардиальной доплерографии ($S < 9,5$ см/с) не оценивались при рутинном проведении трансторакальной ЭхоКГ. Поэтому мы отобрали протоколы исследования с максимальным числом оцениваемых параметров дисфункции ПЖ (табл. 2). Как видно из представленных результатов, достоверной разницы в значении ЭхоКГ-параметров между группами пациентов с легочной эмболией и без нее не отмечалось.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности у больных COVID-19 валидированных индексов Wells и Geneva. При проведении трансторакальной ЭхоКГ у больных COVID-19 без ТЭЛА могут наблюдаться некоторые признаки перегрузки и дисфункции ПЖ, которые могут прогрессировать при возникновении ТЭЛА. При этом использовать показатель уровня D-димера в крови для исключения диагноза ТЭЛА невозможно в связи с его исходно высоким уровнем у больных COVID-19. Это ставит

под сомнение целесообразность применения общепризнанных алгоритмов диагностики ТЭЛА как при высоком, так и при невысоком риске неблагоприятного исхода и указывает на необходимость разработки специфических алгоритмов диагностики. Кроме того, вызывает сомнение решение об использовании реперфузионной терапии, основанное только на ЭхоКГ-исследовании без подтверждения диагноза ТЭЛА с помощью КТ-ангиографии легких.

К ограничениям нашей работы можно отнести ее ретроспективный характер, так как исследование проводилось во временных рамках первой и второй волн инфекции COVID-19, и выводы данной работы с осторожностью следует распространять на больных последующих волн инфекции COVID-19, причиной которых были другие штаммы SARS-CoV-2.

Заключение

У больных COVID-19 изначально может наблюдаться дисфункция ПЖ, что может привести к гипердиагностике ТЭЛА у таких пациентов. С учетом схожей клинической картины и низкой прогностической ценности индексов Wells и Geneva, невозможности использования уровня D-димера в этой клинической ситуации алгоритмы диагностики легочной эмболии требуют пересмотра. Назначение реперфузионной терапии без подтверждения диагноза ТЭЛА с помощью КТ-ангиографии легких нецелесообразно.

Раскрытие конфликта 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. Д.В. Абрамов – концептуализация, исследование, визуализация, написание – первоначальный вариант; А.В. Смолькина – методология, управление проектом, надзор; М.В. Мензоров – валидация, написание – рецензирование и редактирование; А.В. Бырина – предоставление ресурсов, курация данных; Д.Д. Никишина – формальный анализ.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.V. Abramov – conceptualization, investigation, visualization, writing – original draft preparation; A.V. Smolkina – methodology, project administration, supervision; M.V. Menzorov – validation, writing – review & editing; A.V. Byrina – resources, data curation; D.D. Nikishina – formal analysis.

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 УлГУ, Заключение №7 от 19.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Ulyanovsk State University, Minutes No. 7 of November 19, 2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Панченко Е.П., Балахонova Т.В., Данилов Н.М., и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(1):44-77 [Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiologists (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(1):44-77 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77
2. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024
3. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021;76(10):970-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215383
4. Jimenez D, Garcia-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182-96. DOI:10.1016/j.chest.2020.11.005
5. Nopp S, Moik F, Pabinger I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-91. DOI:10.1002/rth2.12439
6. Huang X, Wei F, Hu L, et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020;23(4):268-71. DOI:10.34172/aim.2020.09
7. Monfardini L, Morassi M, Botti P, et al. Pulmonary thromboembolism in hospitalised COVID-19 patients at moderate to high risk by Wells score: a report from Lombardy, Italy. *Br J Radiol*. 2020;93(1113):20200407. DOI:10.1259/bjr.20200407
8. Rindi LV, Moghazi SAI, Donno DR, et al. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2022;115:93-100. DOI:10.1016/j.ijid.2021.11.038
9. Zeng DX, Xu JL, Mao QX, et al. Association of Padua prediction score with in-hospital prognosis in COVID-19 patients. *QJM*. 2020;113(11):789-93. DOI:10.1093/qjmed/hcaa224
10. Silva BV, Jorge C, Rigueira J. Wells and Geneva decision rules to predict pulmonary embolism: can we use them in Covid-19 patients? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(Suppl. 3):jeab111.009. DOI:10.1093/ehjci/jeab111.009
11. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, et al. Wells Score to Predict Pulmonary Embolism in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Med*. 2021;134(5):688-90. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.10.044
12. Faysoil A, Mustafic H, Mansencal N. The right ventricle in COVID-19 patients. *Am J Cardiol*. 2020;130:166-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.06.007
13. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Can J Cardiol*. 2020;36(8):1203-7. DOI:10.1016/j.cjca.2020.05.030
14. Arentz M, Kim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4. DOI:10.1001/jama.2020.4326
15. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287-99. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.04.014
16. Argulian E, Sud K, Vogel B, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2459-61. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.05.010
17. Belen-Apak FB, Sanlioglu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):278-80. DOI:10.1007/s11239-020-01219-0
18. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, et al. Study of alteplase for respiratory failure in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2/COVID-19: study design of the phase IIa STARS trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):984-96. DOI:10.1002/rth2.12395
19. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752-5. DOI:10.1111/jth.14828

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абрамов Дмитрий Викторович** – ассистент каф. общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ УлГУ, анестезиолог-реаниматолог отд-ния анестезиологии-реанимации ГУЗ УОКГВВ. E-mail: dmdockap@mail.ru

Смолькина Антонина Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ УлГУ

Мензоров Максим Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профессиональных болезней медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ УлГУ

Бырина Анна Вадимовна – врач ультразвуковой диагностики отд-ния ультразвуковой диагностики ГУЗ «ЦКМСЧ им. В.А. Егорова», гл. внештатный специалист по ультразвуковой диагностике Минздрава Ульяновской области

Никишина Дарья Дмитриевна – студентка VI курса медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ УлГУ

✉ **Dmitriy V. Abramov** – Assistant, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans. E-mail: dmdockap@mail.ru; ORCID: 0009-0006-4326-0904

Antonina V. Smolkina – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. ORCID: 0000-0001-5140-7757

Maksim V. Menzorov – D. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University. ORCID: 0000-0002-6000-4850

Anna V. Byrina – Ultrasound Diagnostics Physician, Egorov Central Clinical Medical and Sanitary Unit. ORCID: 0009-0002-0174-2156

Daria D. Nikishina – Student, Ulyanovsk State University. ORCID: 0009-0008-0422-3224

Статья поступила в редакцию / Submitted: 13.05.2024

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 06.05.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эквивалентности *in vitro* таблеток ривароксабана

И.Е. Смехова, С.В. Оковитый✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Тромботические заболевания и осложнения – одна из ведущих причин смертности и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода. Появление прямых оральных антикоагулянтов в клинической практике расширило возможности антикоагулянтной терапии. Ривароксабан, имея более широкие показания по сравнению с другими прямыми оральными антикоагулянтами, применяется также для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий. Препараты ривароксабана выпускаются в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозах 2,5, 10, 15 и 20 мг. В настоящее время в России зарегистрировано более 45 его воспроизведенных препаратов, отличающихся формой и происхождением активной фармацевтической субстанции, составом вспомогательных веществ.

Цель. Оценка эквивалентности *in vitro* в тесте сравнительной кинетики растворения оригинального и некоторых воспроизведенных препаратов ривароксабана, представленных на российском фармацевтическом рынке.

Материалы и методы. Объекты исследования – ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (2,5, 10, 15 и 20 мг): Ксарелто® [Bayer AG, Германия, препарат сравнения (ЛП 0)] и выбранные случайным образом воспроизведенные препараты (ЛП 1, ЛП 2, ЛП 3). Кинетику растворения изучали в растворе кислоты хлористоводородной, ацетатном и фосфатном буферных растворах на аппарате лопастная мешалка. Количество высвободившейся субстанции определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием. Использованы собственные результаты исследования и данные, полученные из открытых источников.

Результаты. Профили растворения исследованных воспроизведенных препаратов ривароксабана подобны таковым референс-препарата. Скорости растворения ривароксабана из препарата ЛП 1 и препарата сравнения ЛП 0 не отличались, что обусловлено использованием аналогичной по форме микронизированной субстанции. Более медленное высвобождение ривароксабана из препарата ЛП 3, предположительно, связано с использованием немикронизированной субстанции. Сравнение результатов, полученных для препарата ЛП 2, нельзя признать корректным из-за применения в эксперименте отличных по составу сред растворения (использованием поверхностно-активных веществ).

Заключение. Применение микронизированной субстанции может обеспечить препарату ЛП 1 преимущество в скорости и полноте растворения и предопределить высокую воспроизводимость фармакокинетических параметров в клинических условиях.

Ключевые слова: ривароксабан, воспроизведенные препараты, высвобождение лекарственного средства, биоэквивалентность, микронизированное лекарственное вещество

Для цитирования: Смехова И.Е., Оковитый С.В. Оценка эквивалентности *in vitro* таблеток ривароксабана. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):818–823. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203530

ORIGINAL STUDY ARTICLE

In vitro equivalence assessment of rivaroxaban tablets

Irina E. Smekhova, Sergey V. Okovityi✉

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. Thrombotic conditions and complications are among the leading causes of death and disability in high-income countries. The introduction of direct oral anticoagulants into clinical practice has expanded the possibilities of anticoagulant therapy. Having a broader spectrum of indications compared to other direct oral anticoagulants, rivaroxaban is also used to prevent atherothrombotic complications in patients with ischemic heart disease and peripheral artery disease. Rivaroxaban drugs are available as film-coated tablets in doses of 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, and 20 mg. Currently, more than 45 generic versions of rivaroxaban are approved in Russia, which may differ in the source and particle size of the active pharmaceutical ingredient, as well as the excipient composition.

Aim. To assess the *in vitro* equivalence of brand-name vs. several generics of rivaroxaban that are available on the Russian market using the equivalence dissolution test.

Materials and methods. The study was performed on rivaroxaban film-coated tablets (2.5, 10, 15, and 20 mg): Xarelto® (Bayer AG, Germany) as the reference drug (D 0), and three randomly selected generic drugs (D 1, D 2, D 3). Dissolution kinetics were studied in hydrochloric acid solution, acetic, and phosphate buffer solutions, using an impeller mixer. The amount of dissolved drug was measured using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. We used our own results along with data obtained from publicly available sources.

Results. The dissolution kinetics profiles of the generic drugs were similar to that of the reference drug. The dissolution speed of rivaroxaban from D 1 was not different from that of the reference drug D 0, which may be due to the use of a similar micronized form of the active ingredient. The results obtained for D 2 do not allow for a direct comparison because of the use of different dissolution media (including surfactants) in the experiments.

Conclusion. The use of a micronized active ingredient may give D 1 an advantage in the speed and completeness of dissolution, and predetermine high reproducibility of pharmacokinetic parameters in clinical use.

Keywords: rivaroxaban, generic drug, drug release, bioequivalence, micronized drug substance

For citation: Smekhova IE, Okovityi SV. *In vitro* equivalence assessment of rivaroxaban tablets. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):818–823. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203530

Введение

Тромботические заболевания и осложнения остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода, а в странах со средним и низким уровнем дохода возрастают эпидемиологические показатели (заболеваемость и распространенность) [1, 2]. Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике врачей разных специальностей рас-

ширило возможности антикоагулянтной терапии. В настоящее время ПОАК используются для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, лечения и профилактики венозных тромбоемболий, а также в качестве тромбопрофилактики после крупных травматологических и ортопедических операций. Для ривароксабана дополнительно показана возможность применения для профилактики атеротромботических осложнений у паци-

ентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий [3].

Критериями эффективности ривароксабана в клинических исследованиях служат снижение риска сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний), а также частоты тромбоэмболических осложнений [4, 5]. Лабораторные методы контроля терапии ПАОК имеют ограниченное использование в рутинной клинической практике [6].

С декабря 2024 г. в связи с окончанием срока патентной защиты оригинального препарата ривароксабана (Ксарелто®, Bayer AG, Германия) на российский фармацевтический рынок вышло одновременно более 45 его воспроизведенных препаратов под различными торговыми наименованиями. Они отличаются формой (микронизированная и немикронизированная) и происхождением активной фармацевтической субстанции, составом вспомогательных веществ и дозировками (2,5, 10, 15 и 20 мг). В то же время различия между оригинальным и воспроизведенным препаратами, такие как характеристики используемых активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ и примесей, способны влиять на эффективность и безопасность препаратов, в том числе за счет влияния на высвобождение действующего вещества из готовой лекарственной формы [7, 8].

Определение эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств может быть осуществлено через традиционные, достаточно длительные и затратные испытания *in vivo* и посредством процедуры «биоэвер», которая, в соответствии с нормативными документами РФ, использует *in vitro* тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) [9, 10].

В связи с этим представляет практический интерес сравнение воспроизведенных препаратов ривароксабана, содержащих микронизированную (ЛП 1 – Арриксардо, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и немикронизированную (ЛП 2 и ЛП 3) фармацевтическую субстанцию, по результатам данных, полученных в ходе проведения ТСКР.

Цель исследования – оценка эквивалентности *in vitro* в тесте ТСКР оригинального и некоторых воспроизведенных препаратов ривароксабана, представленных на российском фармацевтическом рынке.

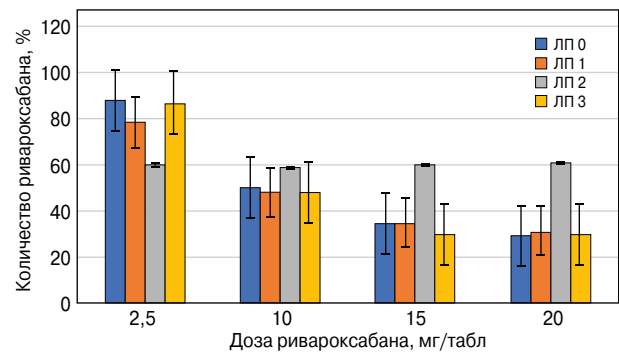
Материалы и методы

Объектами исследования стали таблетки ривароксабана, покрытые пленочной оболочкой, в дозировках 2,5, 10, 15 и 20 мг: Ксарелто® (Bayer AG, Германия, препарат сравнения, ЛП 0), и 3 воспроизведенных препарата, выбранных случайным образом, содержащих микронизированную (ЛП 1 – Арриксардо, как и референс-препарат) и немикронизированную фармацевтическую субстанцию (ЛП 2 и ЛП 3). Сравнимые препараты имели одинаковую лекарственную форму – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Входящие в состав вспомогательные вещества хорошо известны, практически одинаковы, потенциально не влияют на высвобождение действующих веществ из таблеток.

При проведении ТСКР руководствовались требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [11], ОФС.2.1.9.3 «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм» и Государственной фармакопеи РФ, ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» на аппарате «Лопастная мешалка» при скорости вращения 75 об/мин и температуре $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в трех средах растворения: 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (рН 1,2), ацетатном буферном растворе (рН 4,5) и фосфатном буферном растворе (рН 6,8) объемом 900–1000 мл. При испытании препаратов ЛП 0 и ЛП 1 (дозы 10, 15 и 20 мг) в среде с рН 4,5 добавлен натрия лаурилсульфат. При проведении

Рис. 1. Среднее количество ривароксабана, перешедшее в 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты из сравниваемых лекарственных препаратов.

Fig. 1. The mean amount of rivaroxaban released into a 0.1 M hydrochloric acid solution from the compared drugs.



ТСКР препарата ЛП 2 натрия лаурилсульфат добавлен во все среды растворения для всех доз [12].

В каждый из 12 сосудов аппарата помещали по одной таблетке исследуемого препарата. Пробы объемом 10–20 мл отбирали через 5, 10, 15, 20, 30 и 45 мин после начала эксперимента, фильтровали через мембранный фильтр, отбрасывая первые 2–5 мл фильтрата. Количество высвободившегося ривароксабана определяли с помощью валидированной методики методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием.

В статье использованы как собственные результаты исследования, так и данные, полученные из открытых источников [12–14].

Результаты

Критерий скорости растворения – переход 85% и более активного вещества в раствор за 15 мин. В этом случае профили растворения [кривые зависимости количества перешедшего в среду растворения вещества (в процентах) от времени] сравниваемых препаратов считаются эквивалентными без дополнительной математической обработки данных. Если в течение 15 мин в раствор переходит менее 85% лекарственного средства, рассчитывается коэффициент подобия (фактор сходимости, f_2). Если его значения находятся в пределах от 50 до 100, профили растворения считают эквивалентными [10].

Критерий растворения более 85% за 15 мин в ТСКР говорит о том, что препарат настолько быстро и полно растворяется, что его эквивалентность оригинальному средству считается практически гарантированной и с очень высокой вероятностью он будет также быстро и полно растворяться в желудочно-кишечном тракте человека. Следовательно, действующее вещество быстро высвободится и будет доступно для всасывания в кровотоки. Процесс идет настолько быстро, что технологические нюансы нивелируются [15].

Сравнение значений коэффициентов подобия (f_2) профилей растворения всех сравниваемых препаратов во всех дозировках в трех средах позволяет говорить об их подобии оригинальному препарату (табл. 1). Наиболее высокие значения коэффициента подобия отмечались у препарата ЛП 1 (Арриксардо), особенно у дозировок 10, 15 и 20 мг [14].

В то же время исследуемые препараты отличались по скорости высвобождения действующего вещества. На рис. 1–3 приведены результаты высвобождения ривароксабана из воспроизведенных препаратов ЛП 1, 2, 3 по сравнению с оригинальным препаратом ЛП 0 к 15-й минуте испытания.

Таблица 1. Коэффициенты подобия (f₂) профилей растворения ривароксабана из таблеток в различных средах (препарат сравнения ЛП 0)

Table 1. Similarity coefficients (f₂) of rivaroxaban tablet dissolution profiles in different media (DP 0 is the reference drug)

Среда растворения	ЛП 1		ЛП 2		ЛП 3	
	f ₂	подобие	f ₂	подобие	f ₂	подобие
2,5 мг						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	51,9	да	54,4	да	54,0	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	59,5	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	-	да	66,5	да	62,9	да
10 мг						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	73,6	да	57,1	да	56,1	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	61,4	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	77,4	да	71,5	да	60,4	да
15 мг						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	66,9	да	56,2	да	54,1	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	56,5	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	62,0	да	68,7	да	51,9	да
20 мг						
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (рН 1,2)	85,9	да	59,2	да	87,0	да
Ацетатный буферный раствор (рН 4,5)	-	да	-	да	94,0	да
Фосфатный буферный раствор (рН 6,8)	97,5	да	68,0	да	83,5	да

Примечание. «-» – коэффициент подобия не рассчитывали, так как за 15 мин в этих средах высвободилось более 85% вещества.
Note. “-” – the similarity coefficient was not calculated, as more than 85% of the drug substance was released in these media within 15 minutes.

Установлено, что в условиях эксперимента с наибольшей скоростью ривароксабан переходил в раствор 0,1 М хлористоводородной кислоты и фосфатный буферный раствор из таблеток ЛП 2 (дозировки 15 и 20 мг): к 15-й минуте высвободилось около 60 и 80% вещества соответственно (см. рис. 1 и 3). Количество ривароксабана, перешедшее в эти среды из ЛП 1, 3, существенно не отличалось от такового из препарата сравнения.

В ацетатный буферный раствор из препаратов ЛП 1 и ЛП 2 к 15-й минуте высвободилось количество ривароксабана, сопоставимое с таковым из препарата сравнения ЛП 0 (см. рис. 2). В этой же среде с меньшей скоростью ривароксабан высвобождался из таблеток ЛП 3 дозировок 10, 15 и 20 мг: к 15-й минуте его количество достигало 68,0, 56,5 и 40,0% соответственно.

Интересно отметить уменьшение скорости растворения ривароксабана в кислой и щелочной средах из всех исследованных препаратов всех дозировок (см. рис. 1 и 3).

Обсуждение

В проведенном исследовании эквивалентность *in vitro* оценивали по ТСКР в 3 средах растворения с рН 1,2, 4,5 и 6,8, имитирующих разные условия кислотности пищеварительного тракта, через которые проходит препарат при пероральном приеме. Среда с рН 4,5 (ацетатный буферный раствор) – также стандартная для контроля качества таблеток ривароксабана по тесту «Растворение» на произ-

Рис. 2. Среднее количество ривароксабана, перешедшее в ацетатный буферный раствор (рН 4,5) из сравниваемых лекарственных препаратов.

Fig. 2. The mean amount of rivaroxaban released into an acetate buffer solution (pH 4.5) from the compared drugs.

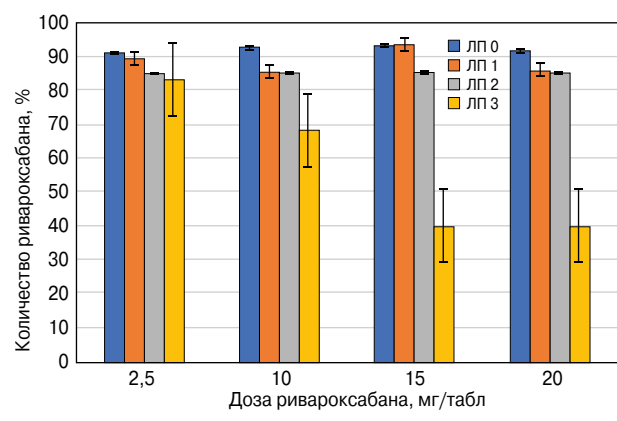
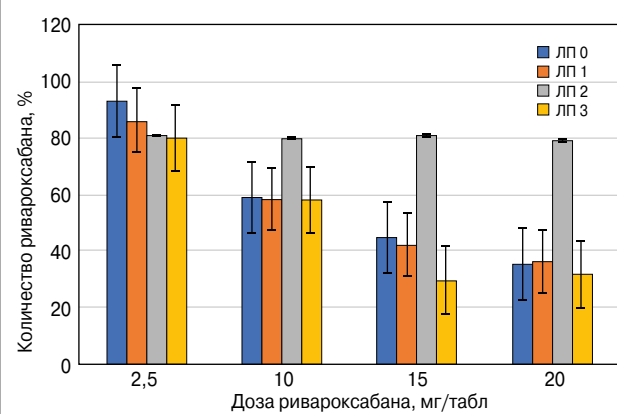


Рис. 3. Среднее количество ривароксабана, перешедшее в фосфатный буферный раствор (рН 6,8) из сравниваемых лекарственных препаратов.

Fig. 3. The mean amount of rivaroxaban released into a phosphate buffer solution (pH 6.8) from the compared drugs.



водстве [16, 17]. В эту среду добавлен натрия лаурилсульфат в соответствии с условиями, определенными Решением Совета Евразийской экономической комиссии №85 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [10].

Ривароксабан по своим физико-химическим свойствам относится к II классу по биофармацевтической классификации [18], т.е. отличается низкой растворимостью и хорошей проницаемостью. При проведении тестирования таких препаратов в среду растворения допускается добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ), например натрия лаурилсульфата. ПАВ имитируют физиологические условия кишечника, где природные ПАВ (желчные соли и фосфолипиды) способствуют улучшению растворения и абсорбции вещества. Обычно ПАВ добавляют в среду с рН 4,5 для достижения лучших условий растворения, что обеспечивает более стабильный профиль растворения [16–19]. ПАВ добавляют только в определенную среду контроля качества таблеток ривароксабана (рН 4,5), где концентрация и тип ПАВ оптимально подобраны для достижения репрезентативного и стандартизированного результата, учитывая физиологические и фармакопейные требования [20].

Следует обратить внимание, что при проведении ТСКР для препарата ЛП 2 натрия лаурилсульфат добавлен во

все среды растворения, что может существенно изменить растворимость субстанции из-за образования мицелл и снижения поверхностного натяжения среды, искажающего истинные свойства препарата в физиологических условиях. По-видимому, добавление ПАВ послужило причиной более быстрого растворения субстанции из этого препарата по сравнению с другими в кислой и щелочной средах (см. рис. 1, 3). При сравнении воспроизведенных препаратов с референтным в условиях *in vitro* необходимо соблюдение корректной методологии для интерпретации данных в перспективе клинического применения препаратов.

Один из способов решения проблемы низкой растворимости активного вещества – уменьшение размера его частиц с помощью микронизации для увеличения их площади поверхности и, таким образом, облегчения растворения. Необходимость микронизации активного вещества подтверждена путем сравнения профилей растворения микронизированных и немикронизированных (кристаллических) партий ривароксабана [21]. Уменьшение размера частиц ривароксабана путем микронизации повышало его растворимость и скорость растворения, что может улучшить его биодоступность по сравнению с немикронизированной (кристаллической) формой. Это имеет решающее значение, поскольку биодоступность ривароксабана при приеме внутрь зависит от его растворимости [21].

Скорость растворения ривароксабана из ЛП 1 (Арриксардо) подобна скорости растворения препарата сравнения (ЛП 0, Ксарелто®) всех дозировок и во всех средах, что, по-видимому, обеспечивается использованием, как и в оригинальном препарате, микронизированной субстанции действующего вещества. Более мелкий размер частиц способствует ускорению растворения ривароксабана и его высвобождения из таблетки в физиологических условиях. Применением немикронизированной субстанции можно объяснить и более медленное высвобождение ривароксабана из препарата ЛП 3.

Заключение

Результаты сравнения показали, что профили растворения исследованных воспроизведенных препаратов ривароксабана подобны таковым референс-препарата, однако отмечена разная скорость высвобождения субстанции из таблеток. Скорость растворения ривароксабана из препарата ЛП 1 и препарата сравнения ЛП 0 не отличалась, что обусловлено использованием аналогичной по форме микронизированной субстанции. Ее применение может обеспечить препарату ЛП 1 эквивалентные референтному препарату скорость и степень растворения и предопределить высокую воспроизводимость фармакокинетических параметров в клинических условиях. Кроме того, входящие в состав препарата ЛП 1 вспомогательные вещества идентичны таковым оригинального препарата. Высокая сопоставимость с оригинальным препаратом позволяет сделать вывод о стабильном клиническом эффекте препарата, выражающемся в надежной профилактике тромботических осложнений у различных групп пациентов. Результаты следует учитывать при выборе препаратов ривароксабана.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ОАО «Фармстандарт-Лексредства».

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

the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Phs-Leksredstva JSC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.Е. Сметхова – написание – первоначальный вариант, методология, формальный анализ, визуализация; С.В. Оковитый – концептуализация, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.E. Smekhova – writing – initial version, methodology, formal analysis, visualization; S.V. Okovityi – conceptualization, writing – reviewing and editing.

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

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

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):39-96 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovasc Ther Prev*. 2024;23(3):39-96 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996
3. Yuan J. Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):19. DOI:10.1186/s40360-018-0209-2
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
5. Russell RD, Hotchkiss WR, Knight JR, Huo MH. The efficacy and safety of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty. *Thrombosis*. 2013;2013:762310. DOI:10.1155/2013/762310
6. Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(Suppl. 1):31-6. DOI:10.1111/ijlh.12654
7. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Гопиенко И.А. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):98-104 [Ushkalova EA, Zyryanov SK, Gopienko IA. Generic drugs: benefit/risk ratio. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):98-104 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-6-98-104
8. Савоскин А.В., Руколеев В.А. Безопасность воспроизведенных лекарственных препаратов и правовые проблемы их оборота на территории России. *Вестник РУДН. Серия: Юридические науки*. 2024;28(4):875-91 [Savoskin AV, Rukoleev VA. Safety of reproduced pharmaceuticals and legal issues of their circulation in Russia. *RUDN Journal of Law*. 2024;28(4):875-91 (in Russian)]. DOI:10.22363/2313-2337-2024-28-4-875-891
9. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Василенко Г.Ф., Малашенко Е.А. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков»). *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(2):46-8 [Shokhin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. Assessment of possibility of using comparative dissolution kinetics (Biowaiver) instead of *in vivo* bioequivalence evaluation for establishing interchangeability of generic drugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(2):46-8 (in Russian)]. DOI:10.30906/0023-1134-2011-45-2-46-48
10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных

- препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Ссылка активна на 23.11.2025 [Reshenie Soveta Evraziyskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noiabria 2016 g. №85, Ob utverzhenii Pravil provedeniia issledovaniia bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziyskogo ekonomicheskogo soiuza". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Accessed: 23.11.2025 (in Russian)].
11. Фармаколея Евразийского экономического союза. Режим доступа: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php. Ссылка активна на 23.11.2025 [Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Available at: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php. Accessed: 23.11.2025 (in Russian)].
 12. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Родюкова И.С., и др. Исследование эквивалентности воспроизведенного препарата ривароксана Зинакорен in vitro и in vivo. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(51):8-18 [Vertkin AL, Knorring GYu, Rodyukova IS, et al. Equivalence study of the generic rivaroxaban zinasoren in vitro and in vivo. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2024;20(51):8-18 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-51-8-18
 13. Сотников И.Е., Касаткина И.С., Муратов К.М. Исследование сравнительной кинетики растворимости, фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Круоксабан (МНН ривароксабан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному препарату-аналогу у здоровых добровольцев. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(1):25-34 [Sotnikov IE, Kasatkina IS, Muratov KM. A study of comparative kinetics of solubility, pharmacokinetics, and bioequivalence of Kruoksaban (INN – rivaroxaban), film-coated tablets manufactured by Ozon LLC (Russia), a marketed follow-on drug, in healthy volunteers. *Russian Medical Inquiry*. 2025;9(1):25-34 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2025-9-1-4
 14. Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №PHS-RVX-0323, версия 1.0 от 26.01.2023. Проспективное открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное двухпоследовательное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Арриксардо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (Байер АГ, Германия) при однократном приеме натощак здоровыми добровольцами. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/13095>. Ссылка активна на 23.11.2025 [Otchet o rezultatakh klinicheskogo issledovaniia po protokolu №PHS-RVX-0323, versii 1.0 ot 26.01.2023. Prospektivnoe otkrytoe randomizirovannoe perekrestnoe dvukhperiodnoe dvukhposledovatelnoe issledovanie po izucheniiu sravnitelnoi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Rivaroksaban, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 2,5 mg (OAO „Farmstandart-Leksredstva“, Rossiya) i Ksarelto®, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 2,5 mg (Bayer AG, Germaniya) pri odnokratnom prieme natoshchak zdorovymi dobrovoltsami. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/13095>. Accessed: 23.11.2025 (in Russian)].
 15. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413-20. DOI:10.1023/a:1016212804288
 16. Mandpe PA. A Discriminatory Drug Dissolution Method for Estimation of Rivaroxaban from Rivaroxaban Tablets. *Der Pharmacia Lettre*. 2019;11(2):97-103. DOI:10.9734/bpi/caprd/v2/4632F
 17. Смехова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А., и др. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;1(2):50-61 [Smekhova IE, Perova YuM, Kondrateva IA, et al. Test „Rastvorenie“ i sovremennye podkhody k otsenke ekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov. *Drug Development & Registration*. 2013;1(2):50-61 (in Russian)].
 18. Kushwah V, Arora S, Tamas Katona M, et al. On Absorption Modeling and Food Effect Prediction of Rivaroxaban, a BCS II Drug Orally Administered as an Immediate-Release Tablet. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):283. DOI:10.3390/pharmaceutics13020283
 19. Hamed R, Awadallah A, Sunoqrot S, et al. pH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol – Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(2):418-26. DOI:10.1208/s12249-015-0365-2
 20. Fotaki N, Brown W, Kochling J, et al. Rationale for Selection of Dissolution Media: Three Case Studies. *Dissolution Technologies*. 2020;3(3):6-13. DOI:10.14227/DT200313P6
 21. Committee for Medicinal Products for Human Use. Xarelto: Assessment Report. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0074-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Accessed: 23.11.2025.

Информация об авторах / Information about the authors

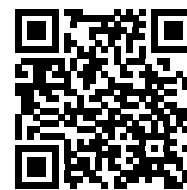
✉ **Оковитый Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии.
E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Смехова Ирина Евгеньевна – д-р фарм. наук, доц., проф. каф. технологии лекарственных форм

✉ **Sergey V. Okovityi** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University.
E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com;
ORCID: 0000-0003-4294-5531

Irina E. Smekhova – D. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University. ORCID: 0000-0002-0013-4784

Статья поступила в редакцию / Submitted: 07.11.2025
Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 12.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU