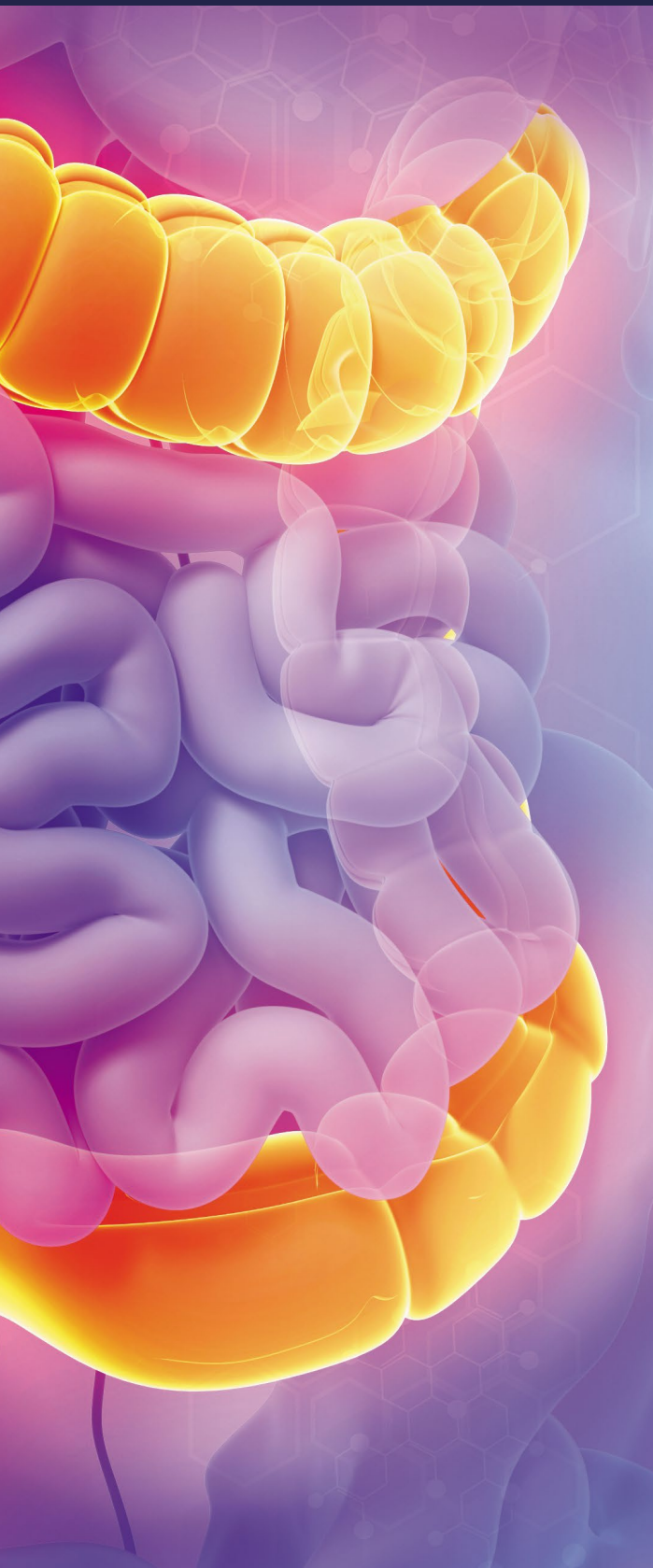


CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №5, 2022

VOL. 24, No. 5, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

■ Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

■ Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона

■ Соматические мутации при колоректальном раке

■ СРК: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения

■ Профилактика и лечение отдельных желудочно-кишечных осложнений после бариатрической хирургии

■ Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века

■ Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России

■ Индекс висцеральной чувствительности у больных, сформировавших СРК после перенесенной инфекции COVID-19

■ Актуальные вопросы профилактики рака желудка

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

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

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

Главный редактор номера:

Маев Игорь Вениаминович,

академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Заместитель главного редактора номера:

Андреев Дмитрий Николаевич,

к.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №5

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

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

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

Дибиров Магомед Дибирович,
д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Кириенко Александр Иванович,
академик РАН, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 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»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 27,5 тыс. 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. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Телефон: +7 (495) 098-03-59

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

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 24, NO. 5, 2022

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Igor V. Maev,

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

Deputy Editor-in-Chief of the issue:

Dmitrii N. Andreev,

M.D., Ph.D., Associate Professor, Yevdokimov
Moscow State University of Medicine
and Dentistry, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 5

Oleg N. Minushkin,

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

Asfold I. Parfenov,

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

Sergei I. Pimanov,

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

Magomed D. Dibirov,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov
Moscow State University of Medicine and
Dentistry, Moscow, Russia

Aleksandr I. Kirienko,

M.D., Ph.D., Professor,
Academician of the Russian Academy
of Sciences, Pirogov Russian
National Research Medical University,
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

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

Circulation: 27 500 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 Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

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

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

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary Editor-Proofreader:

Polina Pravdikova

Design and Layout:

Sergey Sirotn

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, 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. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

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

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, 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, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

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

CARDIOLOGY

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)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Martynov, 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)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. 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)
Tatiana L. Demina, 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)
Leonid B. Likhterman, 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)

NEPHROLOGY

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

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

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

ENDOVASCULAR SURGERY

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

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mihail 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)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

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

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

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

Содержание

Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики	ОБЗОР
И.В. Маев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев	277
Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона. Клиническое наблюдение	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева, И.Г. Пелипас, А.А. Лищинская, М.Ю. Звяглова, А.И. Парфенов	287
Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Н.А. Огнерубов, Е.Н. Ежова	291
Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения	ОБЗОР
Д.И. Трухан, В.В. Голошубина	297
Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
М.М. Федорин, М.А. Ливзан, О.В. Гаус	306
Профилактика и лечение отдельных желудочно-кишечных осложнений после бариатрической хирургии	ОБЗОР
Т.А. Ильчишина, Ю.А. Кучерявый, Т.Н. Свиридова	312
Адипсин – подводя масштабные итоги	ОБЗОР
В.В. Салухов, Я.Р. Лопатин, А.А. Минаков	317
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века	ОБЗОР
И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый	325
Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в России: метаанализ контролируемых исследований	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.С. Бордин, С.В. Лямина, Д.Т. Дичева, А.К. Фоменко, А.С. Багдасарян	333
Индекс висцеральной чувствительности у больных, сформировавших синдром раздраженного кишечника после перенесенной инфекции COVID-19	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Я.Ю. Феклина, М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, О.В. Ташян	339
Желтуха как атипичное проявление новой коронавирусной инфекции. Клинический случай	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
И.М. Пичугина, И.М. Огольцова	343
Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	ОБЗОР
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан	349
Актуальные вопросы профилактики рака желудка	ОБЗОР
Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, А.А. Краснов, С.В. Петленко, В.А. Апрятина	358

Contents

REVIEW

Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: classification, pathogenesis and diagnostic criteria: A review

Igor V. Maev, Elena V. Barkalova, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

277

CASE REPORT

Difficulties in differential diagnosis tuberculosis and Crohn's disease. Case report

Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Nina A. Fadeeva, Irina G. Pelipas, Albina A. Lishchinskaya, Maria Iu. Zvyaglova, Asfold I. Parfenov

287

ORIGINAL ARTICLE

Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience

Nikolai A. Ognerubov, Elena N. Ezhova

291

REVIEW

Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review

Dmitry I. Trukhan, Viktoriia V. Goloshubina

297

ORIGINAL ARTICLE

Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity

Maksim M. Fedorin, Maria A. Livzan, Olga V. Gaus

306

REVIEW

Prevention and treatment of some gastrointestinal complications after bariatric surgery: A review

Tatiana A. Ilchishina, Yury A. Kucheryavyy, Tatiana N. Sviridova

312

REVIEW

Adipsin – summing up large-scale results

Vladimir V. Salukhov, Yaroslav R. Lopatin, Alexey A. Minakov

317

REVIEW

Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Yury A. Kucheryavyy

325

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Rebamipide as a part of the Helicobacter pylori eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials

Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Dmitry S. Bordin, Svetlana V. Lyamina, Diana T. Dicheva, Aleksei K. Fomenko, Armine S. Bagdasarian

333

ORIGINAL ARTICLE

Visceral sensitivity index of patients with irritable bowel syndrome after COVID-19 infection

Iana Yu. Feklina, Marina G. Mnatsakanyan, Alexander P. Pogromov, Olga V. Tashchyan

339

CASE REPORT

Jaundice as an atypical manifestation of the new coronavirus infection. Case report

Irina M. Pichugina, Irina M. Ogoltsova

343

REVIEW

Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review

Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan

349

REVIEW

Topical issues of prevention of stomach cancer

Yury P. Uspenskiy, Natalia V. Baryshnikova, Alexey A. Krasnov, Sergey V. Petlenko, Vera A. Apriyatina

358

Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики

И.В. Маев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обзор литературы посвящен современным представлениям о механизмах возникновения висцеральной гиперчувствительности в пищеводе. Подробно освещены механизмы периферической и центральной сенситизации и их связь с возникновением симптома изжоги. Представлены критерии и алгоритмы диагностики неэрозивной рефлюксной болезни, функциональной изжоги и гиперчувствительного пищевода на основании данных pH-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения.

Ключевые слова: изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, функциональная изжога, гиперчувствительный пищевод, висцеральная гиперчувствительность, pH-импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения

Для цитирования: Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики. Consilium Medicum. 2022;24(5):277–285. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201703

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: classification, pathogenesis and diagnostic criteria: A review

Igor V. Maev, Elena V. Barkalova, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

The literature review focuses on the current understanding of visceral hypersensitivity mechanisms in the esophagus. Mechanisms of peripheral and central sensitization and their relation to heartburn symptoms are covered in detail. Diagnostic criteria and algorithms for non-erosive reflux disease, functional heartburn, and esophagus hypersensitivity based on pH-impedance testing and high-resolution esophageal manometry data are presented.

Keywords: heartburn, gastroesophageal reflux disease, nonerosive reflux disease, functional heartburn, hypersensitive esophagus, visceral hypersensitivity, pH-impedance testing, high-resolution esophageal manometry

For citation: Maev IV, Barkalova EV, Ovsepiyan MA, Andreev DN. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: classification, pathogenesis and diagnostic criteria: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):277–285. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201703

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. E-mail: igormaevev@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

Баркалова Елена Вячеславовна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, рук. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: maslovaalena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5882-9397

Овсепян Мария Александровна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: solnwshko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4511-6704

✉ **Dmitry N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: igormaevev@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

Elena V. Barkalova – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: maslovaalena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5882-9397

Mariia A. Ovsepiyan – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: solnwshko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4511-6704

Введение

Изжога характеризуется чувством жжения или дискомфорта за грудиной, которое распространяется от подложечной области вверх (по ходу пищевода) и так или иначе связано с гастроэзофагеальным рефлюксом, т.е. забросом содержимого желудка в пищевод [1]. В настоящее время отмечается высокая распространенность данного симптома среди пациентов терапевтического и гастроэнтерологического профиля с тенденцией к неуклонному росту (рис. 1) [2, 3]. Среди городских жителей России, обратившихся за первичной медицинской помощью, изжога отмечается у 59,5% пациентов, при этом 22,7% испытывают изжогу 2 раза в неделю, а у мужчин она возникает в большем проценте случаев, чем у женщин [4]. Изложенные эпидемиологические тренды диктуют необходимость тщательного подхода к диагностике таких пациентов.

Известно, что изжога входит в типичный симптомокомплекс гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [5]. В настоящее время ГЭРБ рассматривается как спектр состояний, который включает в себя различные фенотипы заболевания: эрозивный эзофагит, неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), пищевод Барретта (ПБ), гиперчувствительный пищевод (ГП), функциональную изжогу (ФИ). Начиная с первых исследований в 1974 г. в патогенезе рефлюксной болезни кислота играла главную роль, однако в соответствии с новыми данными о роли гиперчувствительности пищевода старая аксиома «больше кислоты, больше поражений», все еще правильная для эрозивного эзофагита (ЭЭ) и НЭРБ, заменяется более широкой концепцией роли восприятия, что означает гиперчувствительность к меньшему патологическому или физиологическому количеству рефлюксов из-за активации периферической и центральной чувствительности. Так, генез симптомов при ЭЭ и НЭРБ преимущественно обусловлен патологическим воздействием кислоты, в то время как симптомы при ГП и ФИ чаще всего вызваны гиперчувствительностью слизистой оболочки пищевода (рис. 2) [6].

В клинической практике пациенты с изжогой повсеместно оказываются в категории ГЭРБ, но важно понимать, что, хотя большинство пациентов с ГЭРБ действительно страдают рефлюксными симптомами, у многих пациентов с этими симптомами ГЭРБ нет [7, 8] и, как следствие, доля истинной НЭРБ у пациентов с симптомами ГЭРБ оказывается значительно меньше, а последние данные по ее распространенности могут быть значительно завышены, что ввиду отсутствия дифференцированного подхода в диагностике к пациентам с изжогой приводит к значительному снижению качества жизни таких пациентов [9] и неверным терапевтическим решениям [8].

Классификация

«Спектр» ГЭРБ

Эрозивный эзофагит

ЭЭ характеризуется различной степенью тяжести поражения пищевода (А, В, С, D), что определяется при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) согласно классификации Лос-Анджелеса. Выявление признаков ЭЭ класса C/D, ПБ (с морфологическим подтверждением), пептических стриктур является высоко достоверным свидетельством наличия ГЭРБ и чаще всего исключает диагноз ФИ, ГП, кроме случаев перекреста этих состояний и ГЭРБ. В 70% случаев эндоскопическая картина демонстрирует интактность слизистой пищевода или эзофагит класса A/B по Лос-Анджелесской классификации, что согласно Лионскому консенсусу от 2018 г. требует дальнейшей дифференциальной диагностики между НЭРБ, ГП и ФИ [10].

НЭРБ

НЭРБ диагностируется у 85% пациентов с симптомами ГЭРБ [11] и является самой частой формой ГЭРБ в мире [12].

Рис. 1. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во всем мире, % [3].

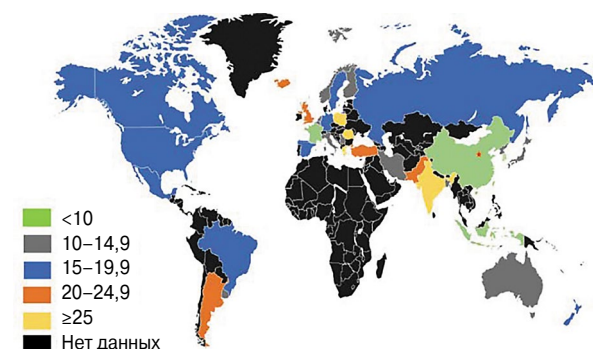
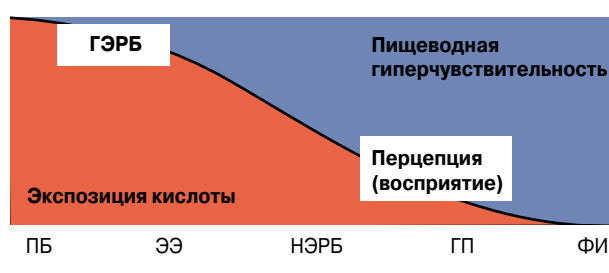


Рис. 2. Спектр ГЭРБ [6].

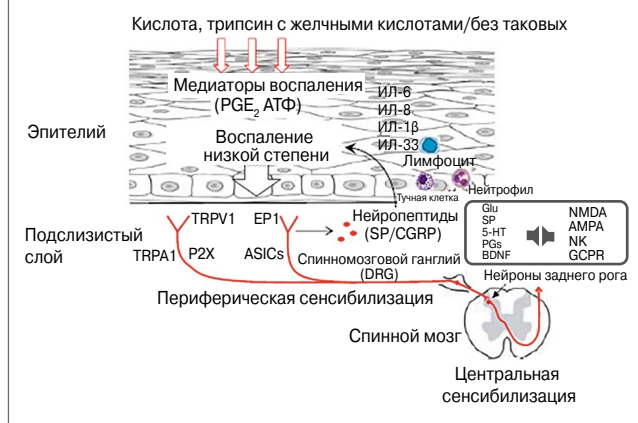


Как показывают недавние исследования, у пациентов с НЭРБ в отличие от пациентов с ЭЭ успех антисекреторной терапии менее предсказуем, облегчение симптомов при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) менее выражено, а терапевтическая эффективность снижена приблизительно на 20%, что связано с их патофизиологической гетерогенностью [13, 14]. Одной из многочисленных причин сохранения изжоги у таких пациентов является наличие функциональных заболеваний – ГП ФИ, распространенность которых у пациентов с симптомами ГЭРБ составляет 21–39% [15, 16].

Функциональная изжога

Термин ФИ введен в литературу в конце 1980 – начале 1990-х годов с появлением Римских критериев для функциональных расстройств пищевода [17]. Согласно Римским критериям IV ФИ представляет собой отдельную нозологию и определяется как чувство жжения за грудиной или боль, рефрактерные к стандартной антисекреторной терапии. Диагноз ФИ может быть установлен при условии исключения ГЭРБ как причины изжоги, отсутствия патологических изменений слизистой оболочки пищевода (в том числе эозинофильного эзофагита) и значимых расстройств пищеводной моторики. Симптомы должны наблюдаться как минимум в течение 6 мес с наибольшей выраженностью в последние 3 из них, с частотой как минимум 2 раза в неделю [1].

Истинную распространенность ФИ среди населения определить трудно, поскольку без проведения дифференциальных диагностических методик пациенты с ФИ нередко могут быть отнесены к группе пациентов с НЭРБ и получать без необходимости антисекреторные препараты, не имеющие терапевтической точки приложения [18]. При обследовании пациентов с изжогой в объеме как эндоскопического исследования, так и суточного мониторинга pH частота выявления ФИ колеблется от 10 до 40% [19]. Более 50% пациентов с изжогой, а по некоторым данным – 75%, имеют нормальную эндоскопическую картину. Примерно 1/2 из этих пациентов также имеют нормальные

Рис. 3. Механизмы периферической и центральной сенситизации в пищеводе [27].

показатели воздействия кислоты на слизистую оболочку пищевода согласно суточной рН-импедансометрии. Среди этой группы пациентов с нормальной эндоскопией и нормальной ацидификацией пищевода около 40% имеют ГП (положительная корреляция между симптомами и событиями рефлюкса), а 60% имеют ФИ (отрицательная корреляция между симптомами и событиями рефлюкса). Таким образом, на долю ФИ приходится 21% всех пациентов с изжогой [16, 18].

Гиперчувствительный пищевод

Римские критерии IV рассматривают ГП как отдельную нозологическую форму и определяют его как комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающий в ответ на физиологические гастроэзофагеальные рефлюксы при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической ацидификации пищевода [1].

Точную распространенность ГП установить сложно. Однако в исследовании V. Savarino и соавт. показано, что из 329 пациентов с предполагаемой НЭРБ по клиническим и эндоскопическим данным после проведения рН-импедансометрии 36% продемонстрировали связь изжоги с рефлюксами при нормальных параметрах ацидификации пищевода и отнесены к группе с ГП, 24% – к группе с ФИ (нормальная ацидификация и отсутствие связи симптомов с рефлюксами) и лишь у 40% пациентов достоверно диагностирована НЭРБ [20].

Механизмы развития симптомов

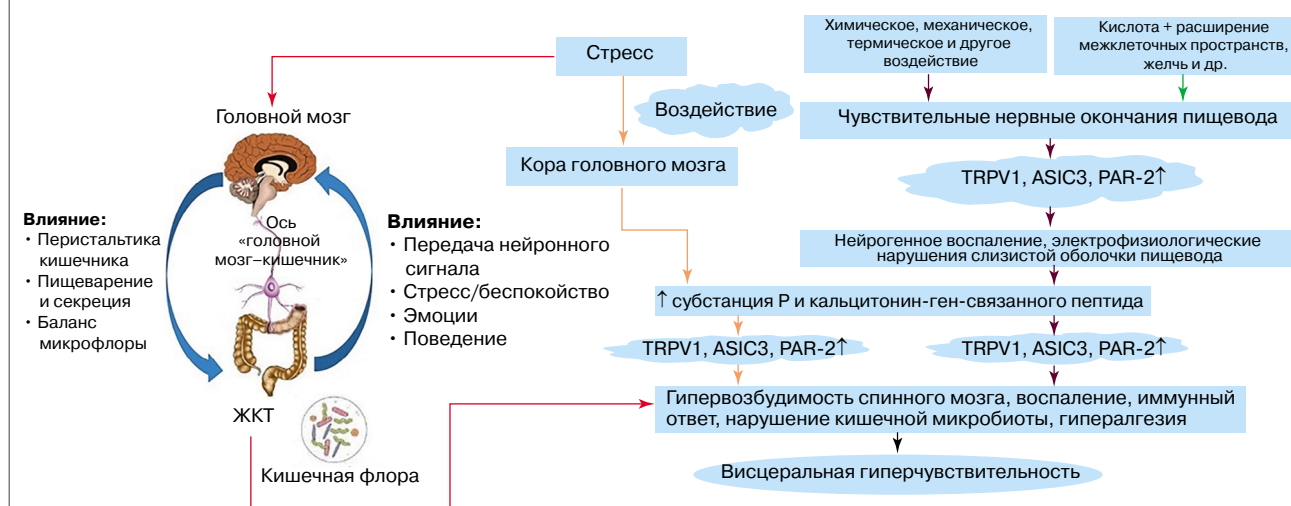
Исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что важную роль в возникновении симптомов при НЭРБ, ФИ и ГП играет висцеральная гиперчувствительность [21].

Интересной является гипотеза R. Souza и соавт., которые предположили, что кислота при НЭРБ повреждает эпителий пищевода не напрямую, а скорее по нейроиммунологическому механизму через воспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-8 и ИЛ-1b, секретируемые из эпителия слизистой оболочки пищевода [22]. В работах T. Kondo и соавт. и H. Sei и соавт. медиатор воспаления простагландин E2 (PGE2) и провоспалительный цитокин ИЛ-33 активировались при воздействии кислоты на эпителий пищевода у пациентов с изжогой [23, 24]. Исследования с использованием модели многослойного плоского эпителия пищевода показали, что воздействие на него слабой кислоты приводит к продукции аденозинтрифосфата (АТФ), а желчные кислоты и трипсин индуцируют продукцию ИЛ-8 в эпителии слизистой оболочки пищевода [25]. Учитывая, что уровень простагландина E2 в слизистой оболочке пищевода коррелирует с выраженностью симптома изжоги, предполагается, что, контролируя его уровень, возможно управлять выраженностью симптома изжоги, обусловленного воздействием кислого рефлюксата [23].

Таким образом, у пациентов с НЭРБ слизистая оболочка пищевода становится не более проницаемой для кислоты и трипсина, а более восприимчивой к стимуляции периферических нервов воспалительными цитокинами ИЛ-8, ИЛ-1b и ИЛ-33 или медиаторами воспаления, включая простагландин E2 или АТФ, высвобождающимися из эпителия пищевода при повторном кислотном воздействии, что в свою очередь приводит к формированию вялотекущего воспаления в подслизистом слое (рис. 3) [22, 26, 27].

Слабовыраженное микровоспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто наблюдается и у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ и может объяснять появление и персистирование симптомов у пациентов с ФИ.

Механизмы развития висцеральной гиперчувствительности сложны и постоянно изучаются. Среди них большое внимание уделяют воздействию нейротрансмиттеров боли, раздражению кислоточувствительных рецепторов, а также влиянию психоэмоциональных факторов и составу микробиоты (рис. 4).

Рис. 4. Механизмы развития висцеральной гиперчувствительности [21].

Нейротрансмиттеры боли

Известно, что субстанция Р и кальцитонин-ген-связанный пептид (calcitonin gene-related peptide – CGRP), располагаясь в различных органах и тканях организма, являются нейротрансмиттерами боли и играют ключевую роль в опосредовании гипералгезии, в том числе и при НЭРБ [28]. Так, в пищеводе субстанция Р, локализуясь в основном в подслизистом нервном сплетении, может высвобождаться при активации ваниллоидных рецепторов 1-го типа (transient receptor potential vanilloid type 1 – TRPV1) в результате воздействия химических и механических раздражителей, что повышает чувствительность нервных окончаний. Наряду с этим субстанция Р увеличивает проницаемость сосудов слизистой оболочки пищевода, что вызывает локальный отек тканей, дополнительно повышает чувствительность ноцицептивных рецепторов и приводит к высвобождению медиаторов воспаления, факторов роста, цитокинов [29]. Р. Wang и соавт. [30] обнаружили, что уровень субстанции Р в слизистой оболочке пищевода у пациентов с НЭРБ значительно повышен ($p < 0,05$), что положительно коррелировало с рефлюксными симптомами при НЭРБ.

Кальцитонин-ген-связанный пептид широко распространен в центральной и периферической нервной системе, включая высокую концентрацию в задних рогах спинного мозга, а также в органах ЖКТ. Данный белок может усиливать или пролонгировать действие субстанции Р, что оказывает синергетическое действие в отношении висцеральной гиперчувствительности. Оба белка могут активировать тучные клетки, вызывая их дегрануляцию и, как следствие, высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов [31]. Так, в исследовании Х. Хи и соавт. [32] обнаружено, что экспрессия кальцитонин-ген-связанного пептида в эпителии слизистой оболочки пищевода у пациентов с НЭРБ значительно выше, чем у здоровых пациентов.

Кислоточувствительные рецепторы

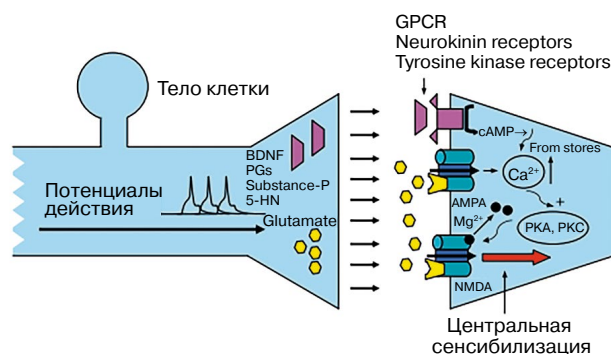
Помимо нейротрансмиттеров в возникновении висцеральной гиперчувствительности при НЭРБ, ФИ и ГП играют роль ваниллоидные рецепторы 1-го типа, кислоточувствительные ионные каналы и рецепторы, активируемые протеазами (TRPV1; acid-sensitive ion channels – ASIC; protease-activated receptor 2 – PAR2). При воздействии на нервные окончания химических, механических и термических раздражителей чувствительность этих рецепторов к кислоте возрастает, что дополнительно влияет на высвобождение нейротрансмиттеров и приводит к развитию воспаления и гипералгезии (рис. 5) [33, 34].

Поступающие потенциалы действия приводят к высвобождению различных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, которые действуют через GPCR, простагландины (PG), 5-HT, нейрокининовые рецепторы (субстанция-Р), тирозинкиназу, BDNF и лиганд-управляемые ионные каналы (глутамат). Последующие внутриклеточные системы обмена сообщениями (преимущественно через увеличение внутриклеточного кальция и активацию протеинкиназ А и С) приводят к NMDA и потенцируют чувствительность магния к глутамату, что способствует центральной сенсibilизации в соответствующем нейроне и расположенных рядом с ним нейронах (вторичная гипералгезия) [34].

Так, TRPV1 представляет собой неселективный лиганд-управляемый рецептор, который широко распространен во внутренних органах и сенсорных нейронах. В исследовании R. Silva и соавт. [35] показано, что экспрессия TRPV1 в слизистой оболочке пищевода у пациентов с НЭРБ значительно выше, чем у пациентов с ЭЭ.

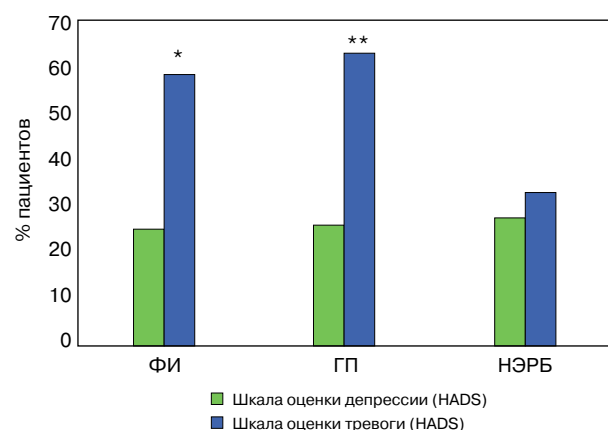
В семействе кислоточувствительных ионных каналов выделяют два подтипа – ASIC1 и ASIC3, которые играют важную роль в возникновении чувствительности ЖКТ

Рис. 5. Молекулярные механизмы центральной сенсibilизации в пищеводе.



Примечание. BDNF – мозговой нейротрофический фактор, Substance-P – субстанция Р, 5-HT – 5-гидрокситриптамин, GPCR – рецептор, связанный с G-белком, cAMP – циклический аденозинмонофосфат, PKA – протеинкиназа А, PKC – протеинкиназа С, AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA – N-метил-D-аспарат.

Рис. 6. Распространенность депрессии и тревоги по шкале тревоги и депрессии HADS при НЭРБ, ФИ, ГП [40].



Примечание. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – шкала оценки тревоги и депрессии; * $p = 0,04$ по сравнению с НЭРБ, ** $p = 0,011$ по сравнению с НЭРБ.

к кислоте [36]. ASIC3 активно экспрессируется в периферических ноцицепторах при воздействии кислоты на эпителий, что приводит к развитию нейроэлектrofизиологических нарушений в слизистой оболочке пищевода и болевому ощущению, обусловленному нарушением электрофизиологической стимуляции чувствительных нервных окончаний [37].

В свою очередь PAR2 также играет ключевую роль в возникновении висцеральной гиперчувствительности и представляет собой рецептор, активируемый сериновой протеазой, который, стимулируя секрецию ИЛ-8, способствует развитию нейrogenного воспаления.

Психозомоциональные факторы

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждают взаимосвязь между функциональными желудочно-кишечными заболеваниями и психосоциальными факторами ввиду существования тесной связи между головным мозгом и ЖКТ. Известно, что как стресс влияет на функцию ЖКТ, способствуя возникновению желудочно-кишечных симптомов и заболеваний, так и состояние органов ЖКТ может влиять на эмоциональный статус человека [38]. Часто повторяющиеся симптомы НЭРБ, ФИ, ГП нарушают не только физическое, но и психическое состояние пациентов, вызывая длительную тревогу и

Таблица 1. Диагностические критерии ФИ и ГП согласно Римскому консенсусу IV пересмотра [1]

ФИ	ГП
1. Чувство загрудинного жжения или боль как минимум в течение 6 мес с наибольшей выраженностью в последние 3 из них с частотой как минимум 2 раза в неделю	1. Чувство загрудинного жжения или боль как минимум в течение 6 мес с наибольшей выраженностью в последние 3 из них с частотой как минимум 2 раза в неделю
2. Отсутствие клинического улучшения, несмотря на оптимальную антисекреторную терапию	2. Нормальные эндоскопические данные и исключение эозинофильного эзофагита как причины возникновения симптомов
3. Исключение ГЭРБ и эозинофильного эзофагита как причин наличия симптомов	3. Отсутствие серьезных моторных нарушений пищевода (ахалазия, обструкция пищеводно-желудочного перехода, дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод, отсутствие сократимости)
4. Отсутствие серьезных моторных нарушений пищевода (ахалазия, обструкция пищеводно-желудочного перехода, дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод, отсутствие сократимости)	4. Доказанная связь возникновения симптомов с физиологическими гастроэзофагеальными рефлюксами по данным рН/рН-импедансометрии на фоне нормального времени экспозиции кислоты в пищеводе

депрессию или усугубляя симптомы основного заболевания (рис. 6) [39, 40].

Психологические факторы могут изменять чувствительность слизистой оболочки пищевода, воздействуя на ось «головной мозг–кишечник», тем самым снижая порог чувствительности пищевода и повышая восприимчивость к стимулам низкой интенсивности. Ось «головной мозг–кишечник» представляет собой двустороннюю петлю, соединяющую нервную систему и ЖКТ. В нее вовлечены три нервные системы: центральная нервная система, вегетативная нервная система и энтеральная нервная система. Любая аномальная активность в каждой из них может вызвать нарушение регуляции ЖКТ через связь с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой. Так, С. Broers и соавт. [41] обнаружили, что активируемая гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система может прямо или косвенно способствовать высвобождению желудочно-кишечных гормонов, аномально повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода и усугублять симптомы рефлюкса. Более того, кортикотропин-рилизинг-гормон играет ключевую роль в активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Т. Yamasaki и соавт. [42] продемонстрировали, что чувствительность пищевода в нормальной популяции повышалась после внутривенного введения кортикотропин-рилизинг-гормона, что косвенно подчеркивает влияние психологического стресса на развитие висцеральной гиперчувствительности пищевода.

Одним из нейротрансмиссивов, регулирующих деятельность церебральной нервной системы, является 5-гидрокситриптамиин, который играет важную роль в регуляции желудочно-кишечной чувствительности. Исследования показали, что снижение его секреции может приводить к расслаблению гладкой мускулатуры пищевода и повышению чувствительности слизистой оболочки пищевода [43]. Достоверное снижение уровня 5-гидрокситриптамиина отмечалось в крови у больных с тревожной депрессией. Кроме того, показано, что нарушение сна и депрессия обладают синергизмом по отношению друг к другу [44]. Исследование W. Lei и соавт. [45] обнаружило, что распространенность НЭРБ у пациентов с нарушениями сна выше, чем в контрольной группе. Нарушения сна также могут приводить к аномальной секреции лептина, мелатонина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что способствует развитию висцеральной гиперчувствительности [46].

Висцеральная гиперчувствительность и микробиота

Исследования последних лет показали, что изменения микробиоты ЖКТ тесно связаны с нарушениями психологического статуса пациентов и вносят определенный вклад в развитие висцеральной гиперчувствительности. ЖКТ человека содержит самую сложную микроросистему, и ее разнообразие и стабильность важны для поддержания индивидуального здоровья. В недавних научных работах обнаружено, что состав бактерий в образцах фекалий пациентов с депрессией значительно отличается от такового у людей без депрессии и доля кишечных патогенных энтеробактерий у пациентов с депрессией значительно выше, чем у лиц без депрессии [47]. В то же время изменения кишечной флоры могут индуцировать депрессию [48]. По данным S. D'Souza и соавт. [49], состав микробиоты у пациентов с НЭРБ отличается от состава контрольной группы и пациентов с ЭЭ и характеризуется более высоким уровнем сульфатредуцирующих протеобактерий (*Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Dorea* spp.) и *Bacteroidetes* spp. Продукты жизнедеятельности бактерий активируют толл-подобные рецепторы, которые на эндотелиальных клетках пищевода запускают воспалительный каскад, тем самым воздействуя на ось «головной мозг–кишечник», что может быть одним из механизмов развития висцеральной гиперчувствительности.

Таким образом, несмотря на схожесть клинических проявлений ГЭРБ, ФИ, ГП, вклад воздействия кислоты и влияния гиперчувствительности в возникновение симптома изжоги различаются для каждой из этих категорий (см. рис. 2), с преобладанием влияния кислоты у пациентов с ГЭРБ и висцеральной гиперчувствительности при ФИ и ГП. Однако, как показано выше, при НЭРБ также имеется тенденция к повышению чувствительности пищевода, что в настоящее время продолжает изучаться. Понимание взаимосвязи механизмов возникновения изжоги при ГЭРБ, ФИ и ГП обеспечивает более точный подход к терапии таких пациентов.

Критерии диагностики фенотипов ГЭРБ

Диагностика пациентов с симптомом изжоги включает в себя оценку клинических симптомов, выполнение ЭГДС, суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. Кроме того, диагноз ФИ или ГП должен соответствовать Римским критериям IV (табл. 1) [1].

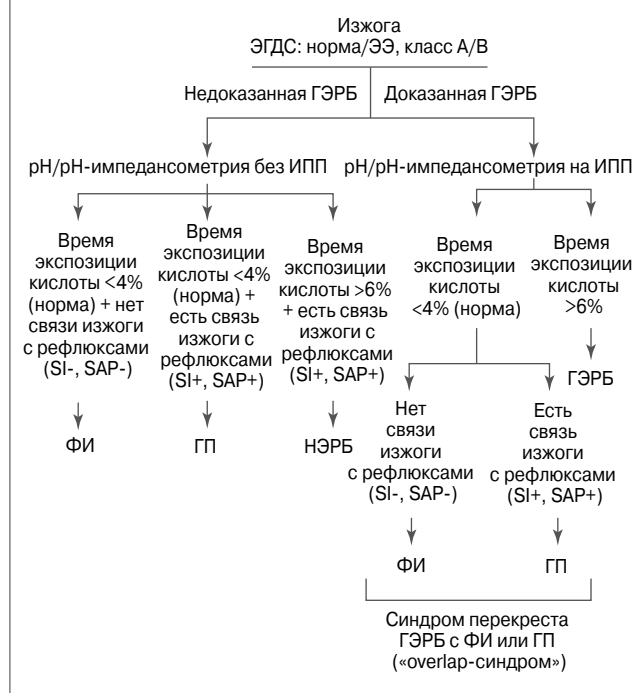
Клиническая картина

В целом клиническая картина при ФИ и ГП не отличается от таковой у пациентов с рефлюксной болезнью и представлена в первую очередь чувством загрудинного жжения. Кроме того, клиническая картина ФИ часто дополняется целым рядом других симптомов в рамках перекреста ФИ с другими функциональными расстройствами, такими как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника [50].

Эндоскопическое исследование. ЭГДС является обязательным этапом обследования пациентов с изжогой, представляя собой наиболее чувствительный метод для выявления патологических изменений слизистой оболочки пищевода. Выявление признаков ЭЭ класса C/D по Лос-Анджелесской классификации, ПБ (с морфологическим подтверждением), пептических стриктур является высоко достоверным свидетельством наличия ГЭРБ и чаще всего исключает диагноз ФИ и ГП, кроме случаев перекреста ФИ, ГП и ГЭРБ. В 70% случаев эндоскопическая картина демонстрирует интактность слизистой пищевода или эзофагит класса A/B по Лос-Анджелесской классификации, что согласно Лионскому консенсусу 2018 г. требует дальнейшей дифференциальной диагностики между НЭРБ, ГП и ФИ [10, 14].

Кроме того, эндоскопическое исследование позволяет выполнить биопсию и путем проведения дальнейшей гистологической оценки исключить другие заболевания, которые также могут протекать с изжогой, такие как эозинофильный

Рис. 7. Диагностический алгоритм при НЭРБ, ФИ, ГП и синдроме перекреста ГЭРБ с ФИ и ГП («overlap-синдром») [27].



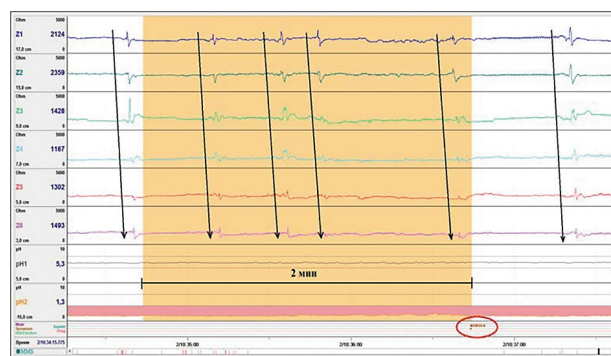
и лимфоцитарный эзофагиты. Роль гистологического исследования в дифференциальной диагностике НЭРБ и ФИ пока ограничена, поскольку нет достоверных гистологических критериев различия, а также интерпретация результатов может иметь высокую вариабельность среди патологоанатомов.

РН/рН-импедансометрия. Учитывая, что в большинстве случаев эндоскопического исследования недостаточно для дифференциальной диагностики ФИ, ГП и НЭРБ, рН/рН-импеданс-мониторинг является неотъемлемым компонентом обследования пациентов с изжогой и нормальной эндоскопической картиной; 24-часовая рН-импедансометрия – «золотой стандарт» выявления всех типов рефлюксов.

Одним из основных дифференциальных показателей патологического рефлюкса является *процент времени за сутки с pH<4 в пищеводе или время экспозиции кислоты (%)*. Согласно Лионскому консенсусу [14] данный параметр считается достоверно нормальным при значении <4% и достоверно свидетельствует о наличии патологического рефлюкса при значении >6%. Все значения, попадающие в интервал 4–6%, являются неубедительными и требуют оценки дополнительных критериев. Время экспозиции кислоты – один из предикторов ответа на лекарственную и хирургическую антирефлюксную терапию. Так, показатель >6% будет свидетельствовать в пользу диагноза ГЭРБ и обуславливать лучший ответ на лечение. В том случае, если у пациента с изжогой и нормальной эндоскопией время экспозиции кислоты будет находиться в пределах нормальных значений, следует предполагать альтернативный ГЭРБ диагноз и проводить дальнейшую дифференциальную диагностику между ГП и ФИ на основании дополнительных параметров [50].

Крайне важным достоинством метода является возможность оценки связи симптомов пациента с рефлюксами на основании таких показателей, как *индекс симптома (Symptom index – SI)* и *вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (Symptom Association Probability – SAP)*. SI – это процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. SI считается положительным, если его значение составляет не менее 50%. SAP – это характеристика, которая устанавливает веро-

Рис. 8. Суточная рН-импедансометрия (фрагмент). ФИ.



Примечание. Краткие данные рН-импедансометрии: время экспозиции кислоты (pH≤4,0) – 0,5% (норма до 6%); количество рефлюксов с pH≤4,0 – 6; SI, SAP – отрицательные (отсутствие связи симптомов с рефлюксами). Черные стрелки – антеградное изменение импедансных кривых (глотки); красный овал – момент нажатия пациенткой кнопки «ИЗЖОГА» при появлении симптома; 2-минутное оранжевое поле не включает в себя рефлюксов, которые обуславливают симптом.

Рис. 9. Суточная рН-импедансометрия (фрагмент). Гиперсенситивный пищевод.



Примечание. Краткие данные рН-импедансометрии: время экспозиции кислоты (pH≤4,0) – 3,7% (норма до 6%); количество кислых рефлюксов с pH≤4,0 – 12; количество слабых рефлюксов – 24; SI=83%, SAP=99% – положительные. Черная стрелка – ретроградное изменение импедансных кривых (рефлюкс); красный овал – момент нажатия пациенткой кнопки «ИЗЖОГА» при появлении симптома; 2-минутное оранжевое поле включает в себя слабый рефлюкс (черный овал – pH 6,7), который обуславливает симптом.

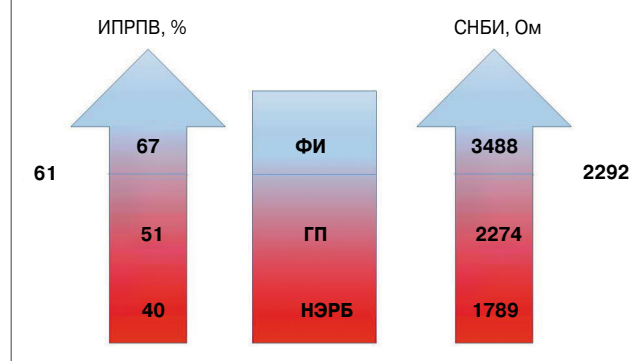
ятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Считается, что связь между рефлюксами и симптомами установлена, если SAP≥95%. Сочетание положительного SI и положительного SAP с большей достоверностью говорит о наличии связи симптомов с рефлюксами. Оба показателя являются независимыми от времени экспозиции кислоты предикторами эффективности антирефлюксного лечения, как лекарственного, так и хирургического [51, 52].

Главным образом на основании указанных параметров производится дифференциальная диагностика ФИ, НЭРБ и ГП (рис. 7). Так, ФИ может быть достоверно диагностирована, если время экспозиции кислоты в норме (<4%), а SI и SAP отрицательные (симптомы не связаны с рефлюксами) при условии отсутствия структурных и значимых моторных нарушений со стороны пищевода (рис. 8).

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».

При ГП время экспозиции кислоты также в норме (<4%), но SI и SAP положительные (симптомы вызваны физиоло-

Рис. 10. Средние значения ИПРПВ и СНБИ для пациентов с изжогой и нормальной эндоскопией [53].



гическими рефлюксами); рис. 9. При повышенном времени экспозиции кислоты >6% и положительных SI и SAP можно убедительно говорить о НЭРБ.

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».

В случаях, когда процент времени за сутки с $\text{pH} < 4$ в пищеводе попадает в зону «серых» значений (4–6%) или имеются расхождения между SI и SAP, можно ориентироваться на дополнительные показатели рН-импедансометрии – количество рефлюксов за сутки, средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пострефлюксной перистальтической волны, индуцированной глотанием (ИПРПВ).

Согласно Лионскому консенсусу [14] достоверно повышенным является суточное количество рефлюксов >80, а в том случае, если их <40 за сутки, это расценивается как физиологическое количество.

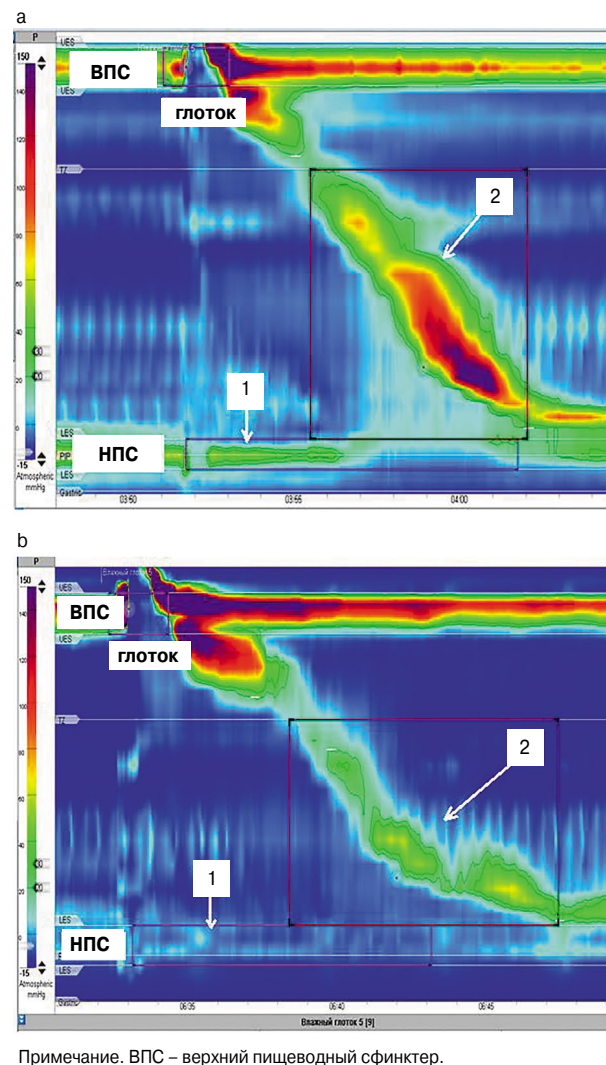
СНБИ рассчитывается как среднее значение в течение трех 10-минутных периодов с интервалом в час в ночное время на уровне 3 и 5 см от верхнего края нижнего пищеводного сфинктера (НПС). В ряде исследований показано, что низкие значения СНБИ (<2292 Ом) характерны для пациентов с НЭРБ, у которых есть изменения целостности слизистой оболочки пищевода на фоне рефлюксов, в то время как у пациентов с ФИ этот показатель имеет нормальные значения, как и у здоровых людей (чувствительность 78% и специфичность 71%). ИПРПВ – это доля эпизодов рефлюкса с последующим глотанием. Нормальный ИПРПВ (>0,61) также может помочь отличить пациентов с ФИ от пациентов с ГЭРБ, у которых он часто снижен (чувствительность 99–100% и специфичность 92%); рис. 10 [53].

Манометрия пищевода высокого разрешения. В соответствии с Римскими критериями IV для постановки диагноза ФИ необходимо помимо результатов рН-импедансометрии иметь также данные об отсутствии значимых моторных расстройств пищевода, которые могут сопровождаться изжогой [1]. С этой целью выполняется манометрия пищевода высокого разрешения, которая является «золотым стандартом» оценки двигательной функции пищевода. Анализ данных проводится в соответствии с Чикагской классификацией первичных двигательных расстройств. Диагноз ФИ требует исключения таких моторных нарушений, как ахалазия кардии, обструкция пищеводно-желудочного перехода, отсутствие сократимости, дистальный эзофагоспазм и гиперконтрактивный пищевод.

При исследовании моторной функции у пациентов с ФИ, ГП, как и у пациентов с НЭРБ, чаще всего определяется нормальная двигательная функция (рис. 11, а). В ряде случаев манометрия высокого разрешения выявляет малое расстройство перистальтики – неэффективную моторику, когда перистальтическая активность пищевода ослаблена в 50% и более контрольных глотков воды (рис. 11, б).

Рис. 11. Манометрия пищевода высокого разрешения:

а – нормальная моторика (1 – суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток – 14 мм рт. ст., норма до 28 мм рт. ст. для твердотельного катетера; 2 – суммарная сократимость дистального сегмента – 2315 мм рт. ст./см/с, норма 450–8000 мм рт. ст./см/с – нормальная перистальтика); б – неэффективная моторика (1 – суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток – 11 мм рт. ст., норма до 28 мм рт. ст. для твердотельного катетера; 2 – суммарная сократимость дистального сегмента – 247 мм рт. ст./см/с, норма 450–8000 мм рт. ст./см/с – ослабленная перистальтика).



Примечание. ВПС – верхний пищеводный сфинктер.

У пациентов с ФИ и ГП неэффективная моторика наблюдается очень редко, тогда как у пациентов с ГЭРБ данное расстройство встречается чаще, и распространенность становится более высокой по мере усугубления формы ГЭРБ – от НЭРБ к ЭЭ и ПБ [54].

Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».

Важным аспектом взаимосвязи ГЭРБ и функциональных расстройств является перекрест этих состояний [55–58]. В исследовании J. Abdallah и соавт. показано, что перекрест доказанной ГЭРБ с ФИ и ГП отмечался в 62,5 и 12% случаев соответственно [59].

Несмотря на то что эксперты Римского консенсуса объединяют ГП и ФИ в группу функциональных расстройств пищевода, продолжают активные исследования с целью более точной их дифференциации. E. Savarino и соавт. [60]

отмечают, что микроскопический эзофагит гораздо чаще развивается у пациентов с ГП, чем у пациентов с ФИ. Известно, что СНБИ сильно коррелирует с серьезностью микроскопического повреждения слизистой оболочки. Так, у пациентов с ГП отмечаются значительно более низкие его значения, чем у пациентов с ФИ, у которых вместо этого уровни исходного импеданса аналогичны таковым у здоровых добровольцев [61, 62]. Кроме того, у пациентов с ФИ не обнаружены какие-либо гистопатологические изменения ни при электронной, ни при световой микроскопии биоптатов пищевода [63].

Заключение

Таким образом, появление большого количества обновленных научных данных по изучению патофизиологии и диагностики рефлюксной болезни подтверждает необходимость разделения популяции пациентов с изжогой на подгруппы (фенотипы), что имеет важное клиническое значение, так как обуславливает терапевтические подходы к таким пациентам.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- Drossman DA Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262-79. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17(15):4154-64. DOI:10.7150/ijbs.65066
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;1:20-30 [Isakov VA, Morozov SV, Stavraki ES, et al. Analiz rasprostranennosti izzhogi: natsional'noe epidemiologicheskoe issledovanie vzroslogo gorodskogo naseleniia (ARIADNA). *Eksperimental'nai i klinicheskai gastroenterologiya*. 2008;1:20-30 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ribolsi M, Giordano A, Guarino MPL, et al. New classifications of gastroesophageal reflux disease: an improvement for patient management? *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):761-9. DOI:10.1080/17474124.2019.1645596
- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2685-93. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02119.x
- Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1053-61. DOI:10.1038/ajg.2009.670
- Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Long-term vonoprazan therapy is effective for controlling symptomatic proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Biomed Rep*. 2021;14(3):32. DOI:10.3892/br.2021.1408
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80. DOI:10.1136/gut.45.2.172
- Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):863-73.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2012.02.028
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74-88. DOI:10.1159/000219365
- Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, et al. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):513-21. DOI:10.1111/nmo.12745
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722
- Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495-503. DOI:10.5056/jnm.17097
- Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286-93. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.034
- Clouse RE, Richter JE, Heading RC, et al. Functional esophageal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2(Suppl. 2):II31-6. DOI:10.1136/gut.45.2008.ii31
- Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1314-26. DOI:10.1016/j.cgh.2020.03.057
- Quigley EM. Non-erosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease: insights into pathophysiology and clinical presentation. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(4):186-90. DOI:10.1111/j.1443-9573.2006.00266.x
- Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Esophageal reflux hypersensitivity: Non-GERD or still GERD? *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1413-20. DOI:10.1016/j.dld.2020.10.003
- Xu C, Niu X. Progress on the Mechanism of Visceral Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:4785077. DOI:10.1155/2022/4785077
- Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1776-84. DOI:10.1053/j.gastro.2009.07.055
- Kondo T, Oshima T, Tomita T, et al. Prostaglandin E(2) mediates acid-induced heartburn in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(6):G568-73. DOI:10.1152/ajpgi.00276.2012
- Sei H, Oshima T, Shan J, et al. Esophageal Epithelial-Derived IL-33 Is Upregulated in Patients with Heartburn. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154234. DOI:10.1371/journal.pone.0154234
- Shan J, Oshima T, Fukui H, et al. Acidic deoxycholic acid and chenodeoxycholic acid induce interleukin-8 production through p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase A in a squamous epithelial model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):823-8. DOI:10.1111/jgh.12139
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)].
- Kondo T, Miwa H. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Heartburn. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(7):S71-8. DOI:10.1097/MCG.0000000000000885
- Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders – no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):603-10. DOI:10.1111/nmo.12339
- Siwicz RM, Babaei A, Kern M, et al. Esophageal acid stimulation alters insular cortex functional connectivity in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):201-11. DOI:10.1111/nmo.12464
- Wang P, Du C, Chen FX, et al. BDNF contributes to IBS-like colonic hypersensitivity via activating the enteroglia-nerve unit. *Sci Rep*. 2016;6:20320. DOI:10.1038/srep20320
- Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016;65(1):155-68. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309151
- Xu X, Li Z, Zou D, et al. High expression of calcitonin gene-related peptide and substance P in esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(1):53-60. DOI:10.1007/s10620-012-2308-z
- Wulamu W, Yisireyili M, Aili A, et al. Chronic stress augments esophageal inflammation, and alters the expression of transient receptor potential vanilloid 1 and protease-activated receptor 2 in a murine model. *Mol Med Rep*. 2019;19(6):5386-96. DOI:10.3892/mmr.2019.10192
- Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57(5):674-83. DOI:10.1136/gut.2007.127886

35. Silva RO, Bingana RD, Sales TMAL, et al. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;e13340. DOI:10.1111/nmo.13340
36. Holzer P. Acid-sensing ion channels in gastrointestinal function. *Neuropharmacology*. 2015;94:72-9. DOI:10.1016/j.neuropharm.2014.12.009
37. Yan J, Edelmayer RM, Wei X, et al. Dural afferents express acid-sensing ion channels: a role for decreased meningeal pH in migraine headache. *Pain*. 2011;152(1):106-113. DOI:10.1016/j.pain.2010.09.036
38. Choi JM, Yang JJ, Kang SJ, et al. Association Between Anxiety and Depression and Gastroesophageal Reflux Disease: Results From a Large Cross-sectional Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):593-602. DOI:10.5056/jnm18069
39. Chen X, Li P, Wang F, et al. Psychological Results of 438 Patients with persisting Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms by Symptom Checklist 90-Revised Questionnaire. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(2):117-21. DOI:10.5005/jp-journals-10018-1230
40. Rengarajan A, Pomarat M, Zerbib F, et al. Overlap of functional heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14056. DOI:10.1111/nmo.14056
41. Broers C, Melchior C, Van Oudenhove L, et al. The effect of intravenous corticotropin-releasing hormone administration on esophageal sensitivity and motility in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(5):G526-34. DOI:10.1152/ajpgi.00437.2016
42. Yamasaki T, Tomita T, Takimoto M, et al. Intravenous Corticotropin-releasing Hormone Administration Increases Esophageal Electrical Sensitivity in Healthy Individuals. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):526-32. DOI:10.5056/jnm17067
43. Broers C, Geeraerts A, Boeckstaens V, et al. The role of serotonin in the control of esophageal sensitivity assessed by multimodal stimulation in health. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14057. DOI:10.1111/nmo.14057
44. Pourhazem M, Moravej FG, Arabi M, et al. The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(6):1671-92. DOI:10.1007/s10571-021-01064-9
45. Lei WY, Chang WC, Wong MW, et al. Sleep Disturbance and Its Association with Gastrointestinal Symptoms/Diseases and Psychological Comorbidity. *Digestion*. 2019;99(3):205-12. DOI:10.1159/000490941
46. Xu J, Gao H, Zhang L, et al. Melatonin alleviates cognition impairment by antagonizing brain insulin resistance in aged rats fed a high-fat diet. *J Pineal Res*. 2019;67(2):e12584. DOI:10.1111/jpi.12584
47. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-94. DOI:10.1016/j.bbi.2015.03.016
48. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-96. DOI:10.1038/mp.2016.44
49. D'Souza SM, Houston K, Keenan L, et al. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: A paradigm shift from acid to bacteria? *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2054-72. DOI:10.3748/wjg.v27.i18.2054
50. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009;58(9):1185-91. DOI:10.1136/gut.2008.175810
51. Kushnir VM, Sathyamurthy A, Drapekin J, et al. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1080-7. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x
52. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)].
53. Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Маев И.В. Изжога у больных без эзофагита: дифференциальная диагностика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):74-9 [Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, Ovsepyan MA, Maev IV. Heartburn in patients without esophagitis. Differential diagnosis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;158(10):74-9 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-74-79
54. Savarino E, Gernigani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:476-86. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x
55. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;5:17-22 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Klinicheskoe znachenie sindroma "perekrsta" funktsional'noi dispepsii i gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013;5:17-22 (in Russian)].
56. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;4:38-45 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. Funktsional'naia dispepsia: sovremennoe sostoianie problemy. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2013;4:38-45 (in Russian)].
57. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2012;4:18-22 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Podkhody k individualizatsii lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya*. 2012;4:18-22 (in Russian)].
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет*. 2012;9:13-20 [Mayev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Kochetov SA. Differentiated treatment of functional dyspepsia syndrome. *Meditsinskii sovet*. 2012;9:13-20 (in Russian)].
59. Abdallah J, George N, Yamasaki T, et al. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1073-80.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2018.06.018
60. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2013;48(4):473-82. DOI:10.1007/s00535-012-0672-2
61. Kandulski A, Weigt J, Caro C, et al. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1075-81. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.033
62. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):444-51. DOI:10.1007/s00535-016-1226-9
63. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767-76. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона.

Клиническое наблюдение

О.В. Князев^{✉1,2}, А.В. Каграманова^{1,3}, Н.А. Фадеева^{1,3}, И.Г. Пелипас⁴, А.А. Лищинская¹, М.Ю. Звяглова¹, А.И. Парфенов¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай туберкулеза кишечника у пациентки молодого возраста, протекающего под маской болезни Крона. В статье отражены особенности клинической картины, трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника, тактика консервативного и хирургического лечения.

Ключевые слова: болезнь Крона, внелегочный туберкулез, туберкулез кишечника

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Пелипас И.Г., Лищинская А.А., Звяглова М.Ю., Парфенов А.И. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона. Клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2022;24(5):287–290. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201760

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Difficulties in differential diagnosis tuberculosis and Crohn's disease. Case report

Oleg V. Knyazev^{✉1,2}, Anna V. Kagramanova^{1,3}, Nina A. Fadeeva^{1,3}, Irina G. Pelipas⁴, Albina A. Lishchinskaya¹, Maria Iu. Zvyaglova¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁴Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Abstract

We present a clinical case of intestinal tuberculosis in a young patient with a clinical simulation of Crohn's disease. The article addresses clinical presentation, challenges of differential diagnostics of intestinal tuberculosis, and nonsurgical and surgical treatment approaches.

Keywords: Crohn's disease, extrapulmonary tuberculosis, intestinal tuberculosis

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Fadeeva NA, Pelipas IG, Lishchinskaya AA, Zvyaglova Mlu, Parfenov AI. Difficulties in differential diagnosis tuberculosis and Crohn's disease. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(5):287–290. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201760

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Фадеева Нина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист организационно-методического отд. по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-0524-2514

Пелипас Ирина Григорьевна – врач-фтизиатр, зам. зав. филиалом по клинико-экспертной работе филиала по БАО и СБАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом»

✉ **Oleg V. Knyazev** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology. E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

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

Nina A. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0002-0524-2514

Irina G. Pelipas – phthisiatrician, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control

Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Чаще всего встречается изолированное поражение терминального отрезка подвздошной кишки, наблюдающееся в 25–30% случаев [1]. Терминальный илеит приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как язвенный колит, иерсиниоз, интестинальный туберкулез, ишемический и антибиотикоассоциированный колит, саркоидоз, и другими заболеваниями тонкой кишки [1].

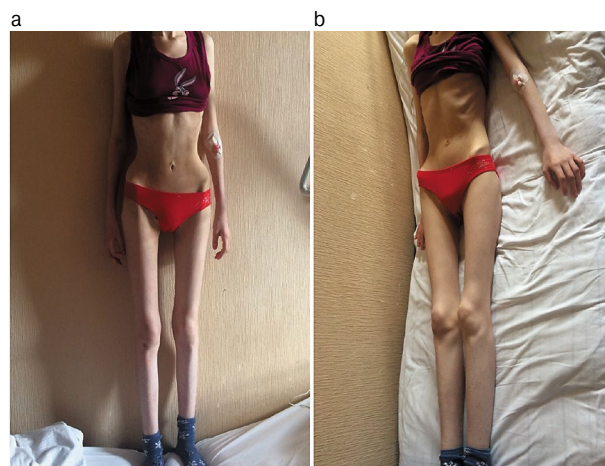
Несмотря на совершенствование методов диагностики заболеваний тонкой кишки, имеют место случаи ошибочной постановки диагноза БК при интестинальном туберкулезе, и наоборот, так как оба заболевания имеют схожие клинические проявления, и их иногда трудно дифференцировать. Эта проблема усугубляется ростом заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в неблагоприятных по туберкулезу регионах [2, 3]. Клиническое многообразие внелегочного туберкулеза и неспецифичность проявлений часто препятствуют точному и своевременному диагнозу [4].

Мы предлагаем клиническое наблюдение, при котором диагноз туберкулеза кишечника не установлен своевременно и по данным лабораторных и инструментальных методов диагностики ошибочно установлен диагноз БК подвздошной кишки.

Пациентка У., 22 года, в марте 2017 г. госпитализирована в ГБУЗ «ИКБ №2» г. Москвы с жалобами на жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью крови; повышение температуры тела до 39°C. При обследовании данных в пользу кишечной инфекции не получено. Пациентка выписана с диагнозом неуточненной кишечной инфекции. Пациентка госпитализирована 22.05.2017 в ГБУЗ «ГКБ №17» с жалобами на сохраняющийся жидкий стул с примесью крови. В анализах крови – лейкоцитоз до $14,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 80 г/л, тромбоциты – $671 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 57 мм/ч, уровень сывороточного железа – 5,9 мкм/л, альбумин – 18 г/л. По данным колоноскопии (КС) обнаружены сужение просвета терминального отдела подвздошной кишки до 6–7 мм и множественные язвы поперечной ободочной кишки. Рентгенограмма органов грудной клетки – без патологии. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости – утолщение стенки подвздошной кишки, аппендикса и купола слепой до 5 мм. На основании проведенных обследований пациентке установлен диагноз БК в форме илеоколита, тяжелой степени. Назначена терапия будесонидом, препаратами железа и препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Однако на фоне проводимой терапии состояние больной сохранялось без динамики.

Пациентка с ухудшением общего состояния, признаками кишечного кровотечения 13.06.2017 госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ №51» в отделение реанимации и интенсивной терапии. По лабораторным показателям отмечалась отрицательная динамика: снижение уровня гемоглобина до 73 г/л, ускорение СОЭ до 42 мм/ч; снижение уровня общего белка до 41 г/л, снижение уровня альбумина до 18 г/л.

Рис. 1 (а, б). Пациентка У. Масса тела – 40,5 кг, рост – 173 см. Индекс массы тела – 13.



По данным КС выявлены глубокие язвы в подвздошной кишке и илеоцекальном клапане; в восходящей ободочной кишке – поверхностные язвы.

Рентгенограмма органов грудной клетки – без патологии. Начата терапия преднизолоном – 60 мг/сут. После выписки из стационара рекомендовано продолжить прием преднизолона 60 мг/сут с постепенным снижением дозы каждые 7 дней до полной отмены препарата, 100 мг/сут азатиоприна, 3 г/сут месалазина. Однако на фоне терапии состояние больной ухудшилось, и 01.08.2017 пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». В анализах крови: гемоглобин – 69 г/л, лейкоциты – $6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 20 мм/ч, общий белок – 48,1 г/л, альбумин – 18,5 г/л, сывороточное железо – 3,9 мкм/л.

Больной продолжена терапия глюкокортикостероидами, выполнена коррекция анемии, белково-энергетических и водно-электролитных нарушений. С незначительной положительной динамикой пациентка выписана на амбулаторное лечение под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства.

Через несколько дней после выписки из стационара, 14 августа 2017 г., пациентка по экстренным показаниям в связи с признаками кишечного кровотечения госпитализирована в областную клиническую больницу г. Ростова-на-Дону, где продолжена терапия 60 мг преднизолона, 100 мг азатиоприна препаратами 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), проводилась гемостатическая терапия, гемотрансфузии.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки справа от диафрагмы до IV ребра выявлено затемнение с нечеткой верхней границей. Заключение: экссудативный плеврит справа. Проведены 4 плевральные пункции. По данным КТ органов грудной клетки имеются КТ-признаки ателектаза и кальцинатов верхней доли правого легкого, правостороннего гидроторакса. При проведении бактериоскопии микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены.

Пациентка консультирована фтизиатром, данных в пользу активного туберкулеза легких нет. Пациентка выписана

Лищинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7891-2702

Звяглова Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7937-2346

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9782-4860

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

Maria Iu. Zvyaglova – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7937-2346

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

Рис. 2 (а, б). Рентгенологические признаки правостороннего гидроторакса, ателектаза верхней доли правого легкого.

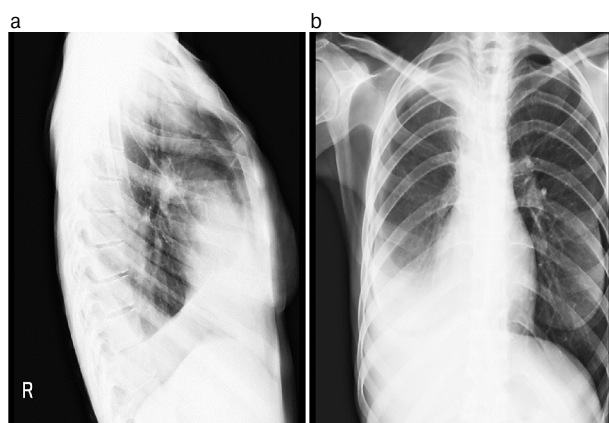


Рис. 3 (а, б). КТ-энтерография органов брюшной полости, органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 22.09.2017.

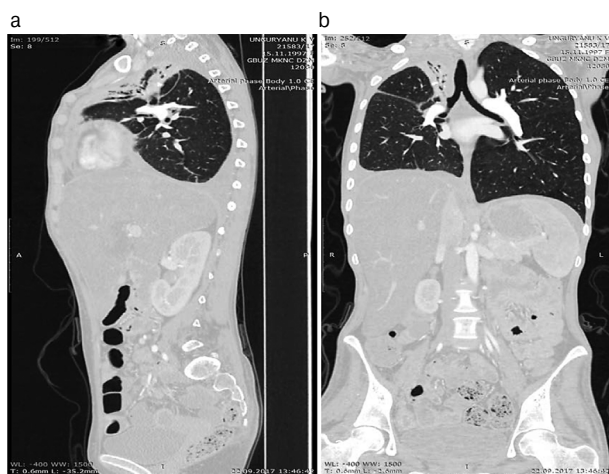
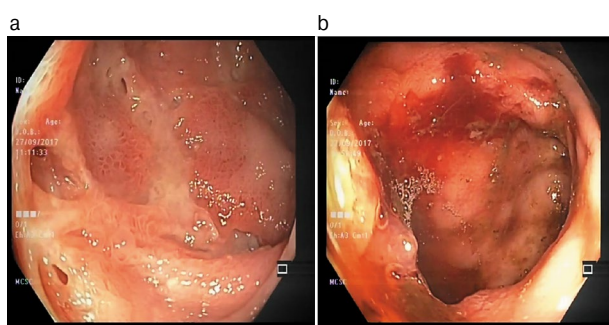


Рис. 4 (а, б). КС от 27.09.2017.



из стационара с рекомендациями продолжить терапию преднизолоном в дозе 60 мг/сут.

Самостоятельно 21.09.2017 обратилась в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с жалобами на стул до 5 раз в сутки, кашицеобразный, с примесью крови; боли в правых отделах живота; снижение массы тела на 40 кг за 5 мес (рис. 1).

В анализах крови: гемоглобин – 111 г/л, эритроциты – $3,78 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – 560 тыс., лейкоциты – $12 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 7%, СОЭ – 33 мм/ч, общий белок – 64,6 г/л, альбумин – 28,3 г/л, сывороточное железо – 3,7 мкмоль/л, С-реактивный белок – 78,20 мг/л.

На момент исследования рентгенологических признаков кишечной непроходимости и перфорации полого органа не выявлено.

Выполнена повторная рентгенография органов грудной клетки, при которой выявлены рентгенологические признаки правостороннего гидроторакса, ателектаза верхней доли правого легкого (рис. 2, а, б).

По данным КТ грудной клетки и органов брюшной полости с контрастным усилением выявлены следующие изменения – ателектаз верхней доли правого легкого. В ателектатически измененной легочной ткани имеются единичные кальцинаты. Просвет сегментарных бронхов заполнен содержимым, прослеживаются не на всем протяжении. Единичные мелкие очаги (до 3–4 мм) в левом легком. Выпот в плевральной полости справа (рис. 3, а, б).

Повторно выполнена КС, выявлены в восходящей кишке несколько язвенных дефектов размерами до 1,0 см; в слепой кишке полуциркулярный язвенный дефект, в подвздошной кишке протяженностью около 10 см множественные глубокие язвы сливного характера неправильной формы, распространяющиеся до мышечного слоя, ворсинки тонкой кишки утолщены, отечные. Заключение: множественные язвы терминального отдела подвздошной кишки и правых отделов толстой кишки, эндоскопическая картина характерна для туберкулеза кишечника (рис. 4, а, б).

Бактериоскопия бронхоальвеолярного лаважа от 26.09.2017 – кислотоустойчивые микобактерии 2+. Бактериоскопия мокроты по Цилю–Нильсену от 26.09.2017 – кислотоустойчивые микобактерии не найдены.

Пациентка повторно консультирована фтизиатром 27.09.2017. Учитывая клинко-рентгенологическую картину, данные фибробронхоскопии и анализа бронхо-альвеолярного лаважа от 26.09.2017, отмечено, что у больной имеет место туберкулез терминального отдела подвздошной кишки с вовлечением правых отделов толстой кишки. Кишечное кровотечение от 13.06.2017; 14.08.2017. Туберкулез правого верхнедолевого бронха, язвенная форма, фаза инфильтрации, МБТ(+), осложненный ателектазом верхней доли правого легкого и правосторонним экссудативным плевритом. Правосторонний гидроторакс. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени (кахексия, индекс массы тела 13,3) в сочетании с электролитными нарушениями (гипонатриемия, гипохлоремия). Дефицит циркулирующего белка 2-й степени. Железодефицитная анемия средней степени.

Диагноз БК сомнителен, воспалительные изменения в подвздошной кишке и правых отделах толстой кишки могут быть обусловлены туберкулезом кишечника.

Больная переведена 27.09.2017 для лечения в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (Клиника №1); 28.09.2017 развилось повторное кишечное кровотечение, по экстренным показаниям выполнена правосторонняя гемиколэктомия с резекцией 86 см подвздошной кишки с формированием илеотрансверзоанастомоза.

Морфологическое заключение операционного материала: инфильтративно-язвенный туберкулез кишечника в фазе прогрессирования: множественные язвы подвздошной кишки, язва баугиниевой заслонки, язва восходящего отдела ободочной кишки, аппендикса. Субтотальный казеозный лимфаденит брыжеечных лимфоузлов (всего: 15 язв в тонкой кишке, 1 язва в толстой кишке, 1 язва в аппендиксе).

Заключительный диагноз: туберкулез кишечника, фаза инфильтрации (язвенная форма), МБТ(-). Туберкулез правого верхнедолевого бронха, фаза инфильтрации (язвенная форма), МБТ(+). Ателектаз верхней доли правого легкого.

При обследовании: ТБ-биочип – ДНК МБТ обнаружена (03.10.2017), ТБ-биочип 2 – ДНК МБТ обнаружена (03.10.2017). Методом «Амплигуб» (технология быстрой молекулярно-генетической диагностики туберкулеза для выявления микобактерий туберкулезного комплекса) от

03.10.2017 обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (3 тыс. копий на 1 мл диагностического осадка). МБТ, чувствительная к фторхинолонам, изониазиду, рифампицину (03.10.2017). С 23.10.2017 больная получает химиотерапию 1-го режима: изониазид, этамбутол, амикацин, рифампицин.

На фоне проведения противотуберкулезной терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки и улучшение общего самочувствия.

Заключение

По данным Всемирной организации здравоохранения, внелегочные формы туберкулеза составляют 10–15% от общего числа случаев туберкулеза по всему миру [5], а среди внелегочных форм 11–16% случаев включают в себя туберкулез органов брюшной полости (кишечник, брюшина, лимфатические узлы, паренхиматозные органы и пр.). Частота внелегочных форм туберкулеза во многом зависит от географических, социальных и экономических параметров [6, 7]. Туберкулез кишечника составляет 2% от всех случаев туберкулеза. Один из самых высоких показателей туберкулеза в Европе – в Лондоне (85,6 случая на 100 тыс. населения за 2015 г.), среди них 5,9% приходится на внелегочную локализацию. Частота ошибок диагностики внелегочных форм туберкулеза в 2015 г. достигла 50–70% даже в странах, эндемичных по туберкулезу (страны Азии и Африки) [8].

Учитывая многообразие клинических проявлений внелегочных форм туберкулеза, диагностикой заболевания нередко занимаются специалисты, не имеющие большого опыта работы с пациентами, страдающими туберкулезом [9]. Наше клиническое наблюдение демонстрирует, что врачи любой специальности должны знать о факторах риска этого заболевания, поскольку одно только предположение о туберкулезе является первым и наиболее важным шагом на пути ранней диагностики внелегочных форм туберкулеза [4, 9–11].

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

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. 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 of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (проект). *Колонпроктология*. 2020;19(2):8-38 [Ivashkin VT, Shelygin IuA, Abdulganieva DI, et al. Crohn's Disease. Clinical Recommendations (Preliminary Version). *Kolonproktologia*. 2020;19(2):8-38 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
2. Singh P, Anthakrishnan A, Ahuja V. Pivot to Asia: inflammatory bowel disease burden. *Intest Res*. 2017;15:138-41. DOI:10.5217/ir.2017.15.1.138
3. Богородская Е.М., Стерликов С.А., Попов С.А. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008;7:8-14 [Bogorodskaya EM, Sterlikov SA, Popov SA. Problemy formirovaniya epidemiologicheskikh pokazatelei po tuberkulezu. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh*. 2008;7:8-14 (in Russian)].
4. Юденко М.А., Буйневич И.В., Рузанов Д.Ю., Гопоняко С.В. Внелегочный туберкулез: факторы риска. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):48-54 [Iudenko MA, Buinevich IV, Ruzanov Dlu, Goponiako SV. Vnelegochnyi tuberkulez: faktory riska. *Problemy zdorov'ia i ekologii*. 2021;18(4):48-54 (in Russian)]. DOI:10.51523/2708-6011.2021-18-4-6
5. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131eng.pdf>. Accessed: 28.06.2021.
6. Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(3):457-64. DOI:10.3201/eid2503.180572
7. Kang W, Yu J, Du J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237753. DOI:10.1371/journal.pone.0237753
8. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(3):11. [Syunyakova DA. Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical survey. *Sotsialnye aspekty zdorov'ia naseleniya=Social aspects of population health*. 2021;67(3):11 (in Russian)]. DOI:10.21045/2071-5021-2021-67-3-11
9. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(12):pii=20432. DOI:10.2807/ese.18.12.20432-en
10. Ben AH, Koubaa M, Marrakchi C, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis*. 2018;1:006. DOI:10.23937/INTD-2017/1710006
11. Natali D, Cloatre G, Brosset C, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe*. 2020;16(4):200216. DOI:10.1183/20734735.0216-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона

Н.А. Огнерубов^{✉1,2}, Е.Н. Ежова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.П. Державина», Тамбов, Россия;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Введение. Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в экономически развитых странах мира, занимает 3 и 2-е место в структуре заболеваемости и смертности. Современные знания о молекулярной характеристике колоректального рака необходимы для реализации принципа персонализированной терапии.

Цель. Изучить региональные особенности геномного ландшафта опухоли при колоректальном раке.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование с 2019 по 2022 г. включены 153 пациента с I–IV стадией колоректального рака в возрасте от 32 до 80 лет, медиана – 63,8 года. Исследования проведены на образцах ДНК, выделенной из парафиновых блоков опухолевой ткани методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Мужчин – 43,8%, женщин – 56,2%.

Результаты. Соматические мутации выявлены у 48,4% пациентов. Максимальное количество мутаций выявлено в гене *KRAS* – 60 (81%). Частота достоверно выше у женщин относительно мужчин. Мутации *KRAS* преобладают в ободочной кишке по сравнению с прямой, составляя 66,7 и 33,3% соответственно. В опухолях правой половины ободочной кишки эти мутации выявлены в 18,3% случаев, а в левой – у 48,4%. Мутации *NRAS* обнаружены в 9,5% наблюдений, в основном при опухолях левой половины ободочной кишки. Мутации *BRAF* диагностированы у 6 больных, причем женщин среди них – 5, а опухоли локализовались в правой половине кишки. Наибольшая частота мутаций *KRAS* наблюдалась в 12 и 13-м кодонах, составляя 86,7%. У большинства больных встречалась мутация G12V – 25%, за ней следовали G12D – 20% и G12A – 16,6%.

Заключение. Соматические мутации в генах семейства *RAS* и *BRAF* при колоректальном раке в Тамбовской области выявлены в 48,4% наблюдений. Среди них отмечается превалирование мутаций *KRAS* – 81% у лиц женского пола. Онкогенные мутации *KRAS* являются предикторами ответа на лечение и прогноз.

Ключевые слова: колоректальный рак, соматические мутации, *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Ежова Е.Н. Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона. Consilium Medicum. 2022;24(5):291–296. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201796

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience

Nikolai A. Ognerubov^{✉1,2}, Elena N. Ezhova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Introduction. Colorectal cancer is one of the most common malignant neoplasms in economically developed countries, ranking 3rd and 2nd in the structure of morbidity and mortality, respectively. Current knowledge about the molecular features of colorectal cancer is necessary to implement the principle of personalized therapy.

Aim. To study regional features of tumor genomic landscape in colorectal cancer.

Materials and methods. The retrospective study from 2019 to 2022 included 153 patients with stage I–IV colorectal cancer aged 32 to 80 years, with a median of 63.8 years. DNA samples extracted from paraffin blocks of tumor tissue were analyzed using a real-time polymerase chain reaction. The study patients included 43.8% of males and 56.2% of females.

Results. Somatic mutations were detected in 48.4% of patients. The maximum number of mutations was detected in the *KRAS* gene – 60 (81%). The mutation rate was significantly higher in females versus males. *KRAS* mutations predominate in the colon compared to the rectum, accounting for 66.7 and 33.3%, respectively. In tumors of the right colon, these mutations were detected in 18.3% of cases, and in the left colon, 48.4%. *NRAS* mutations were found in 9.5% of cases, mainly in tumors of the left colon. *BRAF* mutations were diagnosed in 6 patients, 5 of them were women, and the tumors were localized in the right colon. The highest rate of *KRAS* mutations was observed in codons 12 and 13, accounting for 86.7% of cases. The G12V mutation occurred in the majority of patients (25%), followed by G12D (20%) and G12A (16.6%).

Conclusion. Somatic mutations in *RAS* and *BRAF* genes in colorectal cancer were detected in 48.4% of patients in the Tambov region. Among them, there is a predominance of *KRAS* mutations – 81% in females. *KRAS* oncogenic mutations are predictors of treatment response and prognosis.

Keywords: colorectal cancer, somatic mutations, *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*

For citation: Ognerubov NA, Ezhova EN. Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience. Consilium Medicum. 2022;24(5):291–296. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201796

Введение

Колоректальный рак является 3-м по распространенности среди злокачественных нозологий в мире. В 2020 г., по данным Globocan, выявлено 1 931 590 новых случаев – 10%. В то же время в структуре смертности он занимает 2-е мес-

то, составляя 935 173 случая – 9,4% [1]. Эпидемиология колоректального рака в мире представлена в табл. 1.

Максимальные показатели заболеваемости и смертности наблюдаются в странах Азии, составляя 52,3 и 54,2% соответственно. В европейских странах на их долю приходится

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., канд. юрид. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.П. Державина», зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Ежова Елена Николаевна – зав. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ ТООКД

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Prof., Cand. Sci. (Law), Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Elena N. Ezhova – Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

26,9 и 26,2%. Заболеваемость колоректальным раком имеет выраженные гендерные различия. Так, абсолютное число заболевших мужчин составило 1 065 960 случаев, а женщин – 865 630, соотношение между ними 1,2:1 [1].

Мировые стандартизированные показатели заболеваемости среди мужчин составили 23,4, а среди женщин – 16,2, аналогичные показатели смертности – 19,5 и 9,0 соответственно.

Колоректальный рак является гетерогенным заболеванием. Степень распространенности опухолевого процесса при постановке диагноза оценивается по величине опухоли, состоянию регионарных лимфатических узлов и наличию или отсутствию отдаленных метастазов. Она является надежным инструментом для прогнозирования, определения тактики лечения, включая адъювантные мероприятия.

Опухоли, локализующиеся в различных отделах ободочной и прямой кишки, имеют свои клинические и морфологические особенности, включая различные подходы в выборе современных методов лечения и исходов заболевания. Такой биологический полиморфизм колоректального рака обусловлен генетическим и эпигенетическим фоном болезни [2].

В связи с этим идентификация молекулярных прогностических маркеров, которые способны распознавать пациентов с большой вероятностью развития у них рецидива или пользы от адъювантной терапии, может существенно улучшить прогноз, течение заболевания и продолжительность жизни.

В последние десятилетия при колоректальном раке достигнут значительный прогресс в выделении и характеристике различных генетических изменений, способствующих злокачественной трансформации.

Е. Fearon, В. Vogelstein в 1990 г. предложили поэтапную модель канцерогенеза колоректального рака. Согласно этой модели вначале происходит инактивация гена *APC*, за которой следуют соматические мутации в гене *KRAS* на этапе аденоматозного полипа, и наконец при развитии злокачественной опухоли происходит делеция 18q хромосомы и инактивация гена-супрессора *TP53* [3].

Внедрение секвенирования следующего поколения позволило наиболее полно оценить широкий и разнообразный спектр мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *HRAS* при злокачественных новообразованиях, включая колоректальный рак. Среди них ген *KRAS* принимает участие в сигнальных путях, обеспечивающих регуляцию клеточной пролиферации, дифференцировку и выживание. Соматические мутации *KRAS* при колоректальном раке встречаются в 35–50% случаев, достигая максимума при метастатическом опухолевом процессе [4–7].

Практически все мутации *KRAS*, расположены в кодонах 12, 13 и 61, а также реже в 146 и 59-м кодонах. Причем у большинства пациентов наблюдается мутация *KRAS* G12, за которой следуют мутации G13, A146, Q61 и K117 [4, 5, 7].

Мутации в гене *NRAS* при опухолях толстой кишки наблюдаются в 5–10% случаев [7].

В настоящее время известно, что определенные изменения на молекулярном уровне могут способствовать возникновению, прогрессированию и метастазированию колоректального рака [8].

Мутации в гене *KRAS*, а также в *NRAS* используются в качестве биомаркеров при выборе вариантов лечения, поскольку известно, что они способствуют развитию естественной резистентности при лечении ингибиторами рецептора EGFR и мутации *BRAF* [9–11]. Наличие любых мутаций в гене *KRAS* ухудшает прогноз течения заболевания по сравнению с его диким типом [12]. Поэтому при выборе рациональной тактики лечения необходимо отдавать предпочтение лекарственной терапии.

Таким образом, мутации в гене *KRAS* в настоящее время используются для прогнозирования эффективности неоадъювантной таргетной терапии [13].

Кроме того, в литературе имеются сообщения о прогностической роли ряда профилей экспрессии генов, включая

Таблица 1. Заболеваемость и смертность по поводу колоректального рака в мире (Globocan, 2020), абс. (%)

Регион	Заболеваемость	Смертность
Азия	1 009 400 (52,3)	506 449 (54,2)
Европа	519 820 (26,9)	244 824 (26,2)
Северная Америка	180 575 (9,3)	63 967 (6,8)
Латинская Америка и Карибский бассейн	134 943 (7)	69 435 (7,4)
Африка	66 198 (3,4)	42 875 (4,6)

Таблица 2. Частота соматических мутаций и распределение по полу при колоректальном раке (n=74), абс. (%)

Мутации в гене	Количество	Пол	
		мужской	женский
<i>KRAS</i>	60 (81,0)	28 (46,7)	32 (53,3)
<i>NRAS</i>	7 (9,5)	2 (28,6)	5 (71,4)
<i>BRAF</i>	6 (8,1)	1 (16,7)	5 (83,3)
<i>HER2 neu</i>	1 (1,4)	–	1
Итого	74 (100)	31 (41,9)	43 (58,1)

целесообразность назначения различных режимов, последовательность и схемы химио- и таргетной терапии, а также оценку клинического эффекта [14, 15].

Такой современный технологический подход позволяет лучше представить канцерогенез колоректального рака и разработать новые доступные методы лечения с помощью таргетной и иммунотерапии на основе персонализированной медицины [16].

Генетические обследования в настоящее время являются весьма дорогостоящей процедурой. Это диктует определенные экономические условия для нужд практического здравоохранения в плане определения биомаркеров при колоректальном раке, поскольку наличие мутаций в генах является основой ген-направленной терапии. К таким относят мутации в генах семейства RAS – *KRAS* и *NRAS*, *BRAF* и *MSI*.

Дальнейшие исследования мутационной активности при злокачественных опухолях колоректальной зоны будут способствовать реализации принципа персонализированной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 153 больных колоректальным раком с I–IV стадией в возрастном интервале от 32 до 80 лет, медиана – 63,8 года. Пациенты находились на различных диагностических этапах, а также получали специальные методы лечения в Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере в период с марта 2019 по март 2022 г. Мужчин – 67 (43,8%), женщин – 86 (56,2%). У всех пациентов гистологически выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки с преобладанием низкодифференцированного варианта. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах ДНК, выделенных из парафиновых блоков опухолевой ткани, полученной при биопсии или интраоперационно. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Всем пациентам определялись мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, амплификация гена *HER2 neu* и микросателлитная нестабильность. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica v.13.

Результаты

Из обследованных 153 пациентов с колоректальным раком различные соматические активирующие мутации обнаружены у 74 (48,4%), т.е. практически в 1/2 случаев (табл. 2).

Максимальное количество мутаций выявлено в генах белков семейства RAS, составляя 67 (90,5%) случаев. Причем чаще всего они наблюдались в гене *KRAS* – 60 (81,0%).

Таблица 3. Распределение частоты мутаций в гене KRAS в зависимости от локализации колоректального рака (n=60), абс. (%)

Отдел	Всего	Пол	
		мужской	женский
Ободочная кишка			
слепая	5 (8,3)	5 (17,9)	–
восходящий отдел	4 (6,7)	1 (3,6)	3 (9,4)
поперечно-ободочная	2 (3,3)	2 (7,1)	–
нисходящий отдел	9 (15,1)	4 (14,3)	5 (15,6)
Сигмовидная кишка	20 (33,3)	6 (21,4)	14 (43,7)
Прямая кишка	20 (33,3)	10 (35,7)	10 (31,3)
Итого	60 (100)	28 (100)	32 (100)

Таблица 4. Распределение частоты мутаций в гене KRAS в зависимости от стадии опухолевого процесса (n=60), абс. (%)

Стадия (TNM)	Всего	Пол	
		мужской	женский
I	2 (3,3)	–	2 (6,3)
II	7 (11,7)	3 (10,7)	4 (12,5)
III	24 (40,0)	11 (39,3)	13 (46)
IV	27 (45,0)	14 (50,0)	13 (46)

Статистический анализ по полу позволил установить, что они чаще, в 1,4 раза, выявляются у женщин по сравнению с мужчинами – 43 (58,1%) и 31 (41,9%) соответственно. Однако различия между ними по критерию χ^2 статистически недостоверны ($p>0,05$).

Мутации в гене NRAS выявлены только у 7 (4,6%) больных, что в 8,6 раза реже, чем в гене KRAS. Различия между ними статистически достоверны ($p<0,05$). У женщин они наблюдались в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Известно, что развитие колоректального рака предусматривает как этап обязательные мутации в гене KRAS. Нами изучена частота мутаций в гене KRAS в зависимости от локализации опухоли в толстой кишке (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о преобладании мутаций относительно других отделов ободочной кишки в гене KRAS при злокачественных новообразованиях, локализующихся в сигмовидной и прямой кишке, где они диагностированы с одинаковой частотой – по 33,3%.

Нами проведен сравнительный анализ частоты мутаций в гене KRAS в ободочной и прямой кишке. Мутации KRAS

в опухолях ободочной кишки наблюдались в 66,7% случаев, превышая таковые в 2 раза при опухолях прямой кишки. Различия достоверны ($p<0,05$). В опухолях правой половины (проксимальный отдел) ободочной кишки, включающей слепую, восходящую и поперечно-ободочную кишку, мутации выявлены у 11 (27,5%) пациентов. В левой ее половине – дистальный отдел (селезеночный угол, нисходящий отдел и сигмовидная кишка) – они отмечены у 29 (48,3%) больных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преобладании мутаций в гене KRAS при опухолях левой половины ободочной кишки. Различия между ними статистически значимы ($p<0,05$).

Анализ указанных особенностей также позволил установить наличие определенных гендерных различий. Мутации в гене KRAS выявлены у 28 мужчин и 32 женщин. Проведенные статистические исследования по критерию χ^2 позволили установить достоверные различия о преобладании частоты мутаций у женщин ($\chi^2=0,003$). Так, максимальная частота мутаций в гене KRAS у мужчин констатируется при опухолях прямой кишки, составляя при этом 35,7%, а у женщин – при злокачественных новообразованиях сигмовидной кишки – 43,7%. Весьма интересным оказался факт одинаковой частоты мутаций у лиц обоего пола в случаях поражения нисходящего отдела ободочной кишки, составляя при этом 14,3 и 15,6%.

Согласно полученным результатам частота соматических мутаций в гене KRAS при метастатическом (IV стадия) и местнораспространенном (III стадия) колоректальном раке наблюдалась у – 27 (45%) и 24 (40%) пациентов соответственно. Эти данные свидетельствуют о преобладании мутаций у больных с распространенным опухолевым процессом. При II стадии они отмечены только у 7 (11,7%); табл. 4.

Анализ спектра соматических активирующих мутаций в гене KRAS у больных колоректальным раком позволил выявить 13 типов мутаций во 2, 3 и 4 экзонах. Подавляющее большинство вариантов мутаций наблюдалось в 12-м кодоне 2-го экзона. Они обнаружены в 47 (78,4%) наблюдений. Статистическая значимость относительно других кодонов установлена на уровне $p\leq 0,05$. Что касается мутаций в 13, 61, 146 и 59-м кодонах, то они констатированы в 8,3, 5 и 8,3% соответственно (рис. 1, табл. 5).

Чаще всего наблюдалась мутация G12V, при которой происходит точечная замена глицина на валин – 15 (25,0%) случаев. Второе место по частоте заняла мутация G12D (замена глицина на аспарагиновую кислоту), составляя 12 (20,0%) случаев. На долю мутации G12A (замена глицина на аланин) приходится 10 (16,6%) случаев, занимают третье место.

Таблица 5. Спектр активирующих мутаций в гене KRAS при колоректальном раке (n=60), абс. (%)

	Всего	2-й экзон				3-й экзон		4-й экзон	
		12-й кодон		13-й кодон		61-й кодон		146 и 59-й кодоны	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
G12V	15 (25)	6 (10,0)	9 (15,0)						
G12D	12 (20)	5 (8,3)	7 (11,7)						
G12A	10 (16,6)	6 (10,0)	4 (6,7)						
G12Rfs*22	2 (3,3)	2 (3,3)	–						
G12C	1 (1,7)	–	1 (1,7)						
G12L	1 (1,7)	1 (1,7)	–						
G13D	5 (8,3)			4 (6,6)	1 (1,7)				
Q61H	2 (3,3)					1 (1,7)	1 (1,7)		
Q61K	1 (1,7)					1 (1,7)	–		
A146V	3 (5,0)							–	3 (5,0)
A146T	1 (1,7)							1 (1,7)	–
A59T	1 (1,7)							–	1 (1,7)
Итого	60 (100)	21 (35,0)	26 (43,4)	4 (6,6)	1 (1,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,7)
		47 (78,4)		5 (8,3)		3 (5,0)		5 (8,3)	

Мутация G12C в 12-м кодоне (точечная замена глицина на цистеин), с которой связан плохой прогноз и развитие лекарственной резистентности в 5% случаев при колоректальном раке, выявлена только в 1 случае.

В 13-м кодоне 2-го экзона в 5 (8,3%) случаях отмечались мутации *KRAS* G13D (замена глицина на аспарагиновую кислоту).

Мутация *KRAS* A146 обнаружена у 4 (6,7%) больных. Наряду с известными вариантами мутаций гена *KRAS* существуют редкие, одним из которых является миссенс-вариант A59T. Мы обнаружили его у женщины с опухолью сигмовидной кишки IV стадии.

Гендерные различия позволили выявить преобладание у мужчин мутаций *KRAS* G12A (n=6) и G12V (n=6). У женщин также отмечено преобладание мутаций типа G12V – у 9 пациенток.

Весьма подробный анализ различных мутаций представлен в табл. 5.

Соматические активирующие мутации в гене *NRAS* обнаружены у 7 (4,6%) пациентов с колоректальным раком, возрастной интервал колебался от 51 до 71 года, медиана – 61,6 года. Из них 5 пациентов представлены женщинами и только 2 – мужчинами. Таким образом, мутации в гене *NRAS* встречаются в 2,5 раза чаще у лиц женского пола. Метастатический опухолевый процесс наблюдался у подавляющего числа больных – 6 (85,7%) пациентов, а III стадия представлена у 1 пациентки. Что касается локализации первичной опухоли, то в 4 случаях она находилась в сигмовидной кишке, в нисходящем отделе у 1 больной и в прямой кишке у 2 пациентов, т.е. имеется преобладание опухоли по латеральности слева. У большинства больных встречались мутация *NRAS* G12D (n=2) и G13D (n=2). Нормальной аминокислотой в кодонах 12 и 13 гена *NRAS* является глицин, а в кодоне 61 – глутамин. Активирующие мутации обнаружены в 12, 13 и 61-м кодонах 2 и 3-го экзона, составляя 2 (28,6%), 3 (42,8%) и 2 (28,6%) соответственно. Всего выявлено 5 различных вариантов мутаций *NRAS*. Среди них наибольшее количество находилось в 13-м кодоне (табл. 6).

Мутации в онкогене *BRAF* обнаружены в 6 случаях. Из них женщин – 5 и 1 мужчина, в возрастном интервале от 40 до 73 лет, медиана – 63,4 года. Известно, что около 90% мутаций в этом гене сопровождается заменой глутамата на валин в кодоне 600 – V600E. Во всех случаях мы наблюдали мутации только в этом кодоне. В 5 наблюдениях исходно установлена IV стадия опухолевого процесса, а при гистологическом исследовании – низкодифференцированная аденокарцинома. Первичная опухоль локализовалась в слепой кишке у 1 пациентки, в восходящем отделе – в 2 случаях, в поперечно-ободочной кишке – у 2 больных, а в сигмовидной – только в 1 наблюдении у мужчины.

Изложенные события свидетельствуют о преобладании мутаций *BRAF* у лиц женского пола и при опухолях правой половины ободочной кишки – 5 пациенток. Кроме того, у больной 73 лет с опухолью поперечно-ободочной кишки наряду с мутацией *BRAF* выявлена коассоциация с микросателлитной нестабильностью (MSI).

У пациентки 61 года с раком прямой кишки IV стадии обнаружена амплификация гена *HER2 neu* в коассоциации с низким уровнем PDL-1.

Таким образом, полученные данные позволили констатировать наличие соматических мутаций, ассоциированных с колоректальным раком, у 48,4% пациентов Тамбовской области. Среди них мутации в гене *KRAS* являются наиболее значимыми, на долю которых приходится 39,2%. Причем мутации *KRAS* достоверно чаще выявляются при опухолях левой половины ободочной кишки, составляя 48,4%. У большинства пациентов с колоректальным раком наблюдалась мутация *KRAS* G12V – 15 (25%), за ней следуют мутации G12D – 12 (20%) и G12A – 10 (16,6%). В нашем исследовании встретился крайне редкий миссенс-вариант мутации A59T в 1 наблюдении.

Рис. 1. Частота мутаций генов и распределение вариантов мутаций гена *KRAS* у больных колоректальным раком, %.

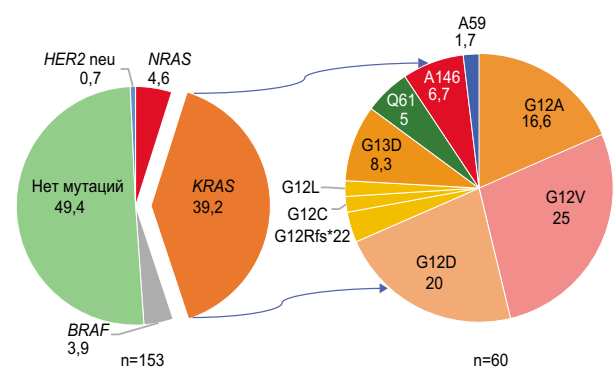


Таблица 6. Спектр мутаций в гене *NRAS* при колоректальном раке (n=7)

	Всего	12-й кодон		13-й кодон		61-й кодон	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
G12D	2	–	2				
G13D	2			1	1		
G13A	1			–	1		
Q61K	1					1	–
Q61R	1					–	1
Итого	7	2 (28,6%)		3 (42,8%)		2 (28,6%)	

NRAS-мутации выявлены у 7,8% пациентов, а мутации в гене *BRAF* обнаружены в 8,1% случаев.

Обсуждение

Несмотря на достигнутые современные успехи в усовершенствовании ранней диагностики и лечении, колоректальный рак является 3-м по частоте распространенности и 2-й причиной смерти во всем мире [1].

Колоректальный рак, как и многие другие солидные опухоли, представляет собой гетерогенное заболевание, при котором выделяют различные варианты, обусловленные клиническими и/или молекулярными и генетическими особенностями.

Причиной развития злокачественных опухолей толстой кишки могут быть мутации в генах, которые кодируют синтез различных белков семейства RAS. Они включают в себя *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* и *RRAS*, а также другие гомологичные белки. Эти белки принимают участие в активации сигнальных путей тирозинкиназы, что приводит к мутациям генов. Так, активация рецепторов эпидермального фактора роста EGFR стимулирует пролиферативную активность, способность к дифференцировке, метастазированию, ингибированию апоптоза и индукции ангиогенеза. Длительная постоянная активация RAS сопровождается развитием злокачественного процесса.

Соматические мутации в генах семейства RAS обнаружены примерно в 30% всех опухолей человека, что предполагает их доминирующую роль в канцерогенезе [17]. Причем частота мутаций в гене *RAS* при колоректальном раке составляет около 85% при спорадическом варианте, а остальные 15% имеют фенотип высокочастотной микросателлитной нестабильности [18–20].

Мутационная активность RAS посредством точечной аминокислотной замены в кодоне 12, 13 или 61 охарактеризована как маркер прогрессирования нормальных или доброкачественных клеток в сторону злокачественности [21]. Мутации в гене *KRAS* составляют около 85% всех мутаций RAS [22].

На сегодняшний день известно, что наибольшая клиническая ценность принадлежит гену *KRAS*, поскольку мутации в нем встречаются уже при аденомах толстой кишки, а также особую роль в пролиферативной активности клеток играет белок RAS [23].

N. Irahara и соавт. в 2010 г. проанализировали 772 случая колоректального рака, сообщив при этом о наличии мутаций в гене *KRAS* у 277 (36%) пациентов [24].

Наиболее известны онкогенные мутации в генах *KRAS* и *NRAS* в 12, 13-м кодонах (2-й экзон), 59, 61-м кодонах (3-й экзон) и 117, 146-м кодонах (4-й экзон). Активирующие мутации *KRAS* выявлены, по данным различных авторов, в 30–50% случаев при метастатическом колоректальном раке [25–27], а в гене *NRAS* – до 5%. Часто наблюдающиеся мутации в 12 и 13-м кодонах гена *KRAS* представляют собой замену глицина на аспарат – G12D, G13D [7].

В литературе вопрос о том, стоит ли рассматривать рак ободочной кишки и прямой как единое целое или как 2 самостоятельных заболевания, продолжает активно обсуждаться.

В 2004 г. M. Frattini и соавт. показали, что мутации в гене *KRAS* достоверно чаще встречались в толстой кишке по сравнению с прямой кишкой. Авторы считают, что мутации *KRAS* более специфичны для толстой кишки, чем для прямой. Они предлагают при колоректальном раке наряду с клиническим диагнозом выставлять и молекулярный диагноз с целью рационального выбора лекарственной терапии, т.е. обеспечить персонализированный подход к лечению [28].

Согласно полученным данным мутации *KRAS* при колоректальном раке выявлены у 81% пациентов. Этот показатель превышает данные литературы. Причем частота их обнаружения в опухолях ободочной кишки составила 66,7%, а в прямой кишке – 33,3%, т.е. мутации в опухолях ободочной кишки наблюдаются чаще, чем в прямой. Различия статистически достоверны.

Y. Qiu и соавт. (2022 г.) исследовали частоту мутаций как в первичной опухоли, так и в легочных метастазах у 19 больных колоректальным раком. При этом наиболее распространенными мутациями стали APC – 89,5%, TP53 – 89,5% и *KRAS* – 53,0% как в метастатической, так и в первичной опухоли, равно как и аминокислотная замена G12D в гене *KRAS* [29].

Мутации в гене *KRAS* являются наиболее часто встречающимися при злокачественных новообразованиях [3, 30]. Больные с их наличием плохо реагируют на стандартное лечение, а также при применении ингибиторов рецепторов EGFR, и при этом развивается первичная резистентность [31, 32].

В литературе имеются убедительные доказательства, что ингибирование активности мутантного *KRAS* может быть очень продуктивным при лечении [22].

Молекулярная гетерогенность *KRAS* хорошо известна. Она включает более 75% всех мутаций. Соматические онкогенные мутации в гене *KRAS* часто наблюдаются в 12, 13 и 61-м кодонах. Среди них миссенс-мутации G12X являются самыми частыми, на их долю приходится 89%. Причем этот остаток чаще всего мутирует с точечной заменой глицина на аспарат – G12D – 36%, затем следует замена на валин G12V – 23% и замена на цистеин G12C – 14% [33, 34].

Существуют редкие варианты мутаций, частота которых увеличивается по мере совершенствования технологий генетических исследований. К ним относится крайне редкая миссенс-мутация *KRAS* A59T с точечной заменой аланина на треонин. Частота ее встречаемости составляет 0,08% [5, 35]. E. Lou и соавт. в 2021 г. исследовали геномную базу данных 17 909 больных колоректальным раком. Мутация A59T выявлена в 14 случаях. Ее наличие является неблагоприятным фактором [5].

В нашем исследовании мутации в 12, 13 и 61-м кодонах 2 и 3-го экзонов гена *KRAS* наблюдались в подавляющем большинстве случаев – 91,6%. При этом мутация *KRAS* G12 наблюдалась у большинства больных, составляя 78,4%.

Из них у большинства пациентов встречалась мутация G12V – 25%, за которой следуют мутация G12D – 20% и G12A – 16,6%. Мутация G12C, с которой связан плохой прогноз и развитие лекарственной резистентности, выявлена нами только в одном случае.

Кроме того, мы обнаружили случай миссенс-мутации *KRAS* A59T у пациентки с опухолью сигмовидной кишки.

Наличие у пациентов с колоректальным раком опухолевых мутаций *KRAS* G12V, G12C, G12S свидетельствует о худших результатах лечения [4, 36]. Мутация *KRAS* A146 связана с плохой общей выживаемостью у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Так, общая продолжительность жизни больных при этом оказалась значительно короче по сравнению с больными при наличии мутации G12, медиана – 10,7 и 26,4 мес соответственно [6]. Однако при неметастатическом колоректальном раке наличие в опухоли мутации *KRAS* A146 показало лучшую выживаемость, по сравнению с мутациями в других кодонах *KRAS* [4]. Пациенты с мутацией *KRAS* G13 имели наиболее благоприятный прогноз [4].

Частота мутаций в гене *NRAS* и их связь с канцерогенезом при колоректальном раке остается неопределенной. Мутированный *NRAS* подавляет апоптоз в развивающейся опухоли. По данным N. Irahara и соавт. 2010 г., мутации *NRAS* обнаружены у 5 (2,2%) из 225 страдающих колоректальным раком. Больше всего они встречались при левосторонней локализации опухоли и у женщин [24].

В литературе имеются указания, что мутации в гене *NRAS* появляются на более поздних стадиях развития злокачественной опухоли, а мутации *KRAS* возникают рано [37, 38].

Мутации в гене *NRAS* мы обнаружили у 7 (4,6%) больных колоректальным раком. В 2,5 раза преобладали женщины. Опухоли носили метастатический характер и в основном локализовались в левой половине ободочной кишки.

Мутации в гене *BRAF* чаще встречаются при опухолях правой половины ободочной кишки по сравнению с левосторонней локализацией и прямой кишкой [39, 40].

Согласно полученным нами данным мутации *BRAF* выявлены в 8,1% случаев, что превышает литературные данные, и в подавляющем большинстве встречались у лиц женского пола с IV стадией и опухолях правой половины ободочной кишки. Во всех случаях мутации *BRAF* обнаружены в кодоне V600E.

Таким образом, мутации в гене *KRAS* в настоящее время используются для прогнозирования эффективности неоадъювантной таргетной терапии [13].

Кроме того, в литературе имеются сообщения о прогностической роли ряда профилей экспрессии генов, включая целесообразность назначения различных режимов, последовательность и схемы химио- и таргетной терапии, а также оценку клинического эффекта [14, 15].

Такой современный технологический подход позволяет лучше представить канцерогенез колоректального рака и разработать новые доступные методы лечения с помощью таргетной и иммунотерапии на основе персонализированной медицины [16].

Заключение

Соматические мутации в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* при местнораспространенном и метастатическом колоректальном раке в Тамбовской области выявлены у 48,4% пациентов. Среди всех генетических маркеров мутации в гене *KRAS* имеют важное клиническое значение. Согласно полученным данным на их долю приходится 81,0%. Они достоверно чаще встречаются у женщин. Наибольшая частота мутаций *KRAS* наблюдается в 12 и 13-м кодонах, составляя 86,7%. Среди миссенс-мутаций *KRAS* G12 лидирующее положение занимает точечная аминокислотная замена глицина на валин G12V – 25%, на аспарагиновую кислоту G12D – 20% и на аланин G12A – 16,6%.

Мутации *KRAS* в 66,7% случаев обнаружены в опухолях ободочной и в 33,3% случаев прямой кишки. Проведенные исследования показали низкую частоту (9,5%) соматических мутаций *NRAS*. Мутации *BRAF* диагностированы у 8,1% больных с метастатическим опухолевым процессом. Полученные данные свидетельствуют о наличии регионарных особенностей геномного ландшафта при колоректальном раке. Онкогенные мутации *KRAS* являются предикторами ответа на лечение и прогноза заболевания. Молекулярно-генетические исследования при колоректальном раке являются основой реализации персонализированной терапии.

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

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

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

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

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

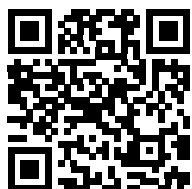
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Globocan cancer observatory, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed: 25.07.2022.
- Reimers MS, Zeestraten EC, Kuppen PJ, et al. Biomarkers in precision therapy in colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013;1:166-83.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67. DOI:10.1016/0092-8674(90)90186-i.
- Van't Erve I, Wesdorp NJ, Medina JE, et al. *KRAS* A146 Mutations Are Associated With Distinct Clinical Behavior in Patients With Colorectal Liver Metastases. *JCO precision oncology*. 2021;5:PO.21.00223. DOI:10.1200/PO.21.00223
- Lou E, Xiu J, Baca Y, et al. Expression of Immuno-Oncologic Biomarkers Is Enriched in Colorectal Cancers and Other Solid Tumors Harboring the A59T Variant of *KRAS*. *Cells*. 2021;10(6):1275. DOI:10.3390/cells10061275
- Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell*. 2018;33:125-36.e3. DOI:10.1016/j.ccell.2017.12.004
- Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of *KRAS* mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2009;205:858-62. DOI:10.1016/j.prp.2009.07.010
- Coppede F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:943-56.
- Therkildsen C, Bergmann TK, Henriksen-Schnack T, et al. The predictive value of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *PTEN* for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014;53:852-64. DOI:10.3109/0284186X.2014.895036
- Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:618-25. DOI:10.1016/j.ctrv.2011.11.002
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1658-64.
- Foltran L, De Maglio G, Pella N, et al. Prognostic role of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in advanced colorectal cancer. *Future Oncol*. 2015;11:629-40. DOI:10.2217/fon.14.279
- Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, et al. Clinical relevance of EGFR- and *KRAS*-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:262-71.
- Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:1890-6.
- Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013;19:619-25.
- De Rosa M, Pace U, Rega D, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2015;34:1087-96.
- Adjei AA. Ras signaling pathway proteins as therapeutic targets. *Curr Pharm Des*. 2001;7:1581-94.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998;396:643-9.
- Tsang AH, Cheng KH, Wong AS, et al. Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3847-57.
- Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol*. 2014;42:124-39.
- Parikh C, Ren R. Mouse model for *NRAS*-induced leukemogenesis. *Methods Enzymol*. 2008;439:15-24. DOI:10.1016/S0076-6879(07)00402-8
- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:11-22. DOI:10.1038/nrc969
- Vatanever S, Erman B, Gümüş ZH. Oncogenic G12D mutation alters local conformations and dynamics of K-Ras. *Scientific Reports*. 2019;9(1). DOI:10.1038/s41598-019-48029-z
- Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. *NRAS* Mutations Are Rare in Colorectal Cancer. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2010;19(3):157-63. DOI:10.1097/pdm.0b013e3181c93fd1
- Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2015;51:1704-13.
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:625-57. DOI:10.5858/arpa.2016-0554-CP
- Munoz-Maldonado C, Zimmer Y, Medova M. A Comparative analysis of individual RAS mutations in cancer biology. *Front Oncol*. 2019;9:1088. DOI:10.3389/fonc.2019.01088
- Fratini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12 Pt 1):4015-21. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-0031
- Qiu YY, Peng D, Wei ZQ, et al. Genetic Characteristics of Resectable Colorectal Cancer with Pulmonary Metastasis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:2033876. DOI:10.1155/2022/2033876
- Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F. Dragging ras back in the ring. *Cancer Cell*. 2014;25:272-81. DOI:10.1016/j.ccr.2014.02.017
- Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. *KRAS* mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *Plos Med*. 2005;2:57-61. DOI:10.1371/journal.pmed.0020017
- Lievre A, Bachtet JB, Le Corre D, et al. *KRAS* mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:42.
- Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 2012;72:2457-67. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-2612
- Lu S, Jang H, Muratcioglu S, et al. Ras Conformational Ensembles, Allostery, and Signaling. *Chemical Reviews*. 2016;116(11):6607-65. DOI:10.1021/acs.chemrev.5b00542
- Costigan DC, Dong F. The extended spectrum of RAS-MAPK pathway mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosom. Cancer*. 2020;59:152-9.
- Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. Specific mutations in *KRAS* codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116:923-9. DOI:10.1038/bjc.2017.37
- Demunter A, Stas M, Degreffe H, et al. Analysis of N- and K-ras mutations in the distinctive tumor progression phases of melanoma. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1483-9. DOI:10.1046/j.0022-202x.2001.01601.x
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319:525-32. DOI:10.1056/NEJM19880913190901
- Noshio K, Kawasaki T, Chan AT, et al. Cyclin D1 is frequently overexpressed in microsatellite unstable colorectal cancer, independent of CpG island methylator phenotype. *Histopathology*. 2008;53:588-98.
- Lan YT, Chang SC, Lin PC, et al. Clinicopathological and Molecular Features of Patients with Early and Late Recurrence after Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Cancers*. 2021;13(8):1883. DOI:10.3390/cancers13081883

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения

Д.И. Трухан[✉], В.В. Голошубина

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

Аннотация

Среди функциональных гастроинтестинальных расстройств синдром раздраженного кишечника (СРК) по праву продолжает сохранять ведущие позиции. СРК является своеобразным эталоном для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку это наиболее распространенная, изученная и изучаемая патология. Так, по запросу «Irritable Bowel Syndrome» в электронной базе PubMed на 30.07.2022 найдено 16 599 источников, а по запросу «синдром раздраженного кишечника» в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU – 6316. В первой части обзора рассматриваются актуальные аспекты этиологии, патогенеза и клиники СРК. Актуальность проблемы СРК связана со значительным снижением качества жизни пациентов. В обзоре сделан акцент на роли психоэмоциональных расстройств, изменений, локализованных на уровне кишечной стенки, а также на роли COVID-19 в развитии СРК. Абдоминальная боль как ведущее проявление СРК связана в первую очередь со спазмом. В этом контексте спазмолитические препараты можно рассматривать не только как симптоматические, но и как средства патогенетической терапии СРК. Во второй части обзора подробно рассмотрены возможности одного из миотропных спазмолитиков в лечении СРК – мебеверина гидрохлорида.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, этиология, патогенез, качество жизни, психоэмоциональные расстройства, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, клиника, абдоминальная боль, лечение, спазмолитики, мебеверин

Для цитирования: Трухан Д.И., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. Consilium Medicum. 2022;24(5):297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review

Dmitry I. Trukhan[✉], Viktoriia V. Goloshubina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Among functional gastrointestinal disorders, Irritable bowel syndrome (IBS) rightfully continues to maintain its leading position. IBS is a kind of standard for understanding the pathogenetic essence of functional diseases of the digestive system, since it is the most common, studied and studied pathology. So, for the query "Irritable Bowel Syndrome" in the electronic database PubMed – as of July 30, 2022, 16 599 sources were found, and for the query "Irritable Bowel Syndrome" in the scientific electronic library eLIBRARY.RU – 6316. The first part of the review deals with topical aspects of the etiology, pathogenesis and clinical presentation of IBS. The urgency of the problem of IBS is associated with a significant decrease in the quality of life of patients. The review focuses on the role of psycho-emotional disorders, changes localized at the level of the intestinal wall; and a new coronavirus infection COVID-19 in the development of IBS. Abdominal pain as the leading manifestation of IBS is associated primarily with spasm. In this context, antispasmodic drugs can be considered not only as symptomatic agents, but also as pathogenetic therapy for IBS. In the second part of the review, the possibilities of one of the myotropic antispasmodics, mebeverine hydrochloride, in the treatment of IBS are considered in detail.

Keywords: irritable bowel syndrome, etiology, pathogenesis, quality of life, psychoemotional disorders, increased epithelial permeability syndrome, clinic, abdominal pain, treatment, antispasmodics, mebeverine

For citation: Trukhan DI, Goloshubina VV. Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула [1].

Временной и диагностические критерии СРК уточнены в последней редакции консенсуса «Римские критерии-IV» (2016 г.) – наличие рецидивирующей абдоминальной боли в среднем как минимум 1 раз в неделю в течение 3 мес, ассоциированной с 2 и более симптомами/факторами: дефекацией, изменением частоты и формы стула [2, 3]. При этом симптомы анамнестически должны отмечаться в те-

чение последних 6 мес и более в отсутствие явных анатомических и физиологических отклонений при рутинном клиническом обследовании.

Следует отметить еще одно определение СРК, предложенное отечественной гастроэнтерологической школой: СРК – биопсихосоциальное заболевание, при котором у пациентов с определенным складом личности под влиянием социального стресса или перенесенной кишечной инфекции формируются висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики кишки, проявляющиеся кишечными симптомами заболевания, такими как боль в животе, метеоризм и нарушения стула [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Голошубина Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulka03@mail.ru

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Viktoriia V. Goloshubina – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: vikulka03@mail.ru

Среди функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) СРК продолжает сохранять ведущие позиции. СРК является своеобразным эталоном для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку это наиболее распространенная, изученная и изучаемая патология. Так, по запросу «Irritable Bowel Syndrome» в электронной базе PubMed на 30.07.2022 найдено 16 599 источников, а по запросу «синдром раздраженного кишечника» в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU – 6316. В рамках обзора мы рассматриваем актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения СРК.

Распространенность СРК составляет 15–20%, при том что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, не обращаются к врачам («феномен айсберга»). Уровень культуры и социальное положение определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК: в развитых странах она высока, и распространенность заболевания может достигать 30%, а в таких странах, как Таиланд и Иран, составляет 3–4%. Заболеваемость СРК в среднем равна 1% в год. Средний возраст пациентов – 24–41 год. Соотношение женщин и мужчин колеблется от 1:1 до 4:1 [5–7].

Актуальность проблемы СРК связана и со значительным снижением качества жизни. Сравнение пациентов с СРК, сахарным диабетом, острым инфарктом миокарда, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и депрессией показало, что у лиц, страдающих СРК, качество жизни сравнимо с таковым у пациентов, страдающих депрессией, и является наиболее низким среди всех обследуемых групп [8, 9]. Снижение качества жизни при СРК сопровождается выраженностью тревожных и депрессивных симптомов [10–12].

Заболевание наносит большой экономический ущерб обществу как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по косвенным показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности. Так, ежегодные прямые и косвенные затраты, связанные с СРК, доходят до 6–8 млрд евро в Италии [13] и более 123 млрд юаней в Китае [14].

Этиология и патогенез

В Римских критериях IV (2016 г.) отмечается, что причины и механизмы формирования СРК до настоящего времени окончательно не изучены. Часто одновременно действуют не один, а несколько причинных факторов, которые запускают соответственно несколько патофизиологических механизмов. Среди них сегодня особой актуальностью обладают социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, фенотипическая предрасположенность (риск формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК), психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг–кишка»), субклиническое (low grade) воспаление, концепция постинфекционного СРК, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы [2, 5].

К основным факторам риска относят женский пол (риск в 4 раза выше), возраст (до 30–40 лет), место проживания (мегаполисы), образование (высшее), профессиональную принадлежность (работники умственного труда и работники культуры), социальную среду обитания (неполные семьи, детские дома), низкий уровень социальной поддержки.

Согласно современной концепции патогенеза СРК в формировании данного заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психосоциальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишки [1, 2].

Роль психоэмоциональных расстройств

Доказана прямая зависимость возникновения симптомов СРК от наличия стрессовых ситуаций в жизни пациента. При этом психотравмирующая ситуация может быть перенесена в детстве (потеря одного из родителей, сексуальные домогательства), за несколько недель или месяцев до начала заболевания (развод), может принять хронический характер, сохраняясь длительное время (тяжелая болезнь кого-либо из близких).

Развитию СРК могут способствовать личностные особенности, обусловленные генетически или сформировавшиеся под влиянием окружающей среды. Для пациентов с СРК характерны высокий уровень тревожности, повышенная возбудимость, расстройств сна, отмечается подверженность депрессии и склонность к хроническому «болезненному» поведению. Считается, что по характеру выраженности нервно-психических реакций больные с СРК составляют пограничную группу между нормой и психопатологией. СРК является во многих случаях своеобразной клинической формой невротического расстройства, при котором ведущими клиническими проявлениями становятся кишечные симптомы [15–18].

При СРК имеет место коморбидность отдельных психопатологических синдромов в рамках соматизированного психического расстройства. Его клиническое содержание представлено соматоформной вегетативной дисфункцией в структуре коморбидных синдромов – депрессивного, невротического, шизотипического [19]. Для пациентов с СРК характерна психологическая дезадаптация: так, при рефрактерном течении заболевания (как при запоре, так и при диарее) показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации выше, чем при нерефрактерном СРК и в контрольной группе [20].

Сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечают у 75–100% больных СРК. В ряде случаев клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может приводить к усилению выраженности гастроэнтерологических симптомов [21–23].

СРК ассоциируется со снижением психического (шкала McGill Quality of Life) и физического (шкала Perceived Quality of Life) качества жизни и проблемами со сном [24]. Влияние тяжести СРК на психическое и физическое качество жизни опосредовано гастроинтестинальной тревожностью. Помимо желудочно-кишечной тревожности депрессивные симптомы имеют значение для психического качества жизни, а тяжесть соматических симптомов – для физического. Более низкое качество жизни отмечают у пациентов женского пола [25]. Лица с СРК имеют худшее качество жизни, связанное со здоровьем (шкала Health-related Quality of Life – HRQoL), чем пациенты с некоторыми другими состояниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет и терминальная стадия почечной недостаточности, при этом у пациентов с более тяжелыми кишечными симптомами качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), снижается в большей степени по сравнению с пациентами с более легкими симптомами [26].

Изменения, локализованные на уровне кишечной стенки

В последнее десятилетие все больше внимания уделяется возможной связи между повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника, воспалением и висцеральной гиперчувствительностью. Предполагается, что различные триггеры приводят к структурным и функциональным аномалиям слизистой барьера, повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушению плотных контактов у пациентов с СРК и развитию клинической симптоматики [27–32].

К изменениям, локализованным на уровне кишечной стенки, относятся увеличение экспрессии сигнальных ре-

цепторов, белков плотных контактов, нарушение цитокинного профиля, неспецифическое воспаление, а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, могут запускать каскад иммунных реакций, которые приводят к развитию воспаления в кишечной стенке, проявляющегося повышением уровня интраэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов, тучных клеток в слизистой оболочке кишечника. Информация о наличии воспаления трансформируется в электрический сигнал, который проводится по чувствительным нервным волокнам к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (в первую очередь лимбической системы) и усилению эфферентной иннервации кишечника [31].

Определенную роль в развитии СРК может играть синдром повышенной эпителиальной проницаемости ЖКТ: так, при СРК с диареей в тощей кишке продемонстрированы молекулярные изменения в плотных контактах сигнального пути, которые связаны с патофизиологией слизистой оболочки и клиническими проявлениями. Нарушение кишечной проницаемости, обусловленное снижением экспрессии белков, принимающих участие в формировании плотных контактов между эпителиоцитами, способствует гиперсенситивности, служит основой формирования симптомов СРК. Изменение состава кишечной микрофлоры у пациентов с СРК характеризуется уменьшением содержания бактериальных клеток, способных восстанавливать адекватную проницаемость слизисто-эпителиального барьера за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов и количества условно-патогенных и патогенных бактерий, метаболиты которых способствуют развитию и персистенции синдрома повышенной эпителиальной проницаемости [31].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Вспышка COVID-19 вызвала огромный стресс и беспокойство среди населения. Строгие меры по противодействию чрезвычайной ситуации COVID-19, включая физическое дистанцирование и ограничение активной жизнедеятельности, также сказываются на физическом и психическом здоровье пациентов [7].

Длительные меры жесткого контроля/локдауна повлияли на психологическое здоровье людей, приведя к повышению уровня стресса, развитию тревожности и депрессии среди населения. Воздействие стресса в свою очередь приводит к манифестации или усилению симптомов СРК, что отражается на повседневной активности и качестве жизни пациентов [33, 34]. Информационное освещение проблемы COVID-19 часто вызывает стрессовое влияние на психологический статус населения, что может быть причиной роста впервые выявленных случаев СРК, а также усиления выраженности симптомов у пациентов с уже установленным диагнозом [35]. Итальянские ученые отметили, что симптомы СРК ухудшились за месяцы изоляции и вынужденного пребывания дома, даже несмотря на то, что небольшое число включенных в исследование пациентов могли недооценить его влияние на качество жизни [36]. Дисбаланс микрофлоры кишечника в сочетании с воздействием хронического стресса, обусловленного пандемией COVID-19, лежат в основе развития гастроинтестинальных симптомов у пациентов с коронавирусной инфекцией в активной стадии и в период выздоровления [37].

Большинство лиц, переболевших COVID-19, полностью выздоравливают в течение нескольких недель. Длительность периода восстановления сильно варьирует и зависит от возраста, существующих сопутствующих заболеваний в дополнение к тяжести перенесенного заболевания. Но у

части лиц даже после легкой формы болезни в течение недель или месяцев сохраняются некоторые симптомы или появляются новые после первоначального выздоровления, вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [38].

Вторыми по частоте после респираторных симптомов в рамках постковидного синдрома являются различные симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, нарушения сна, повышение тревожности и др. К проявлениям постковидного синдрома относят психические симптомы (депрессию, тревогу, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения), которые могут быть связаны с психологическими факторами и нейробиологическими травмами. Неврологические симптомы включают аносмию, агевзию, головокружение, головную боль, судорожный синдром [39]. Сохраняющаяся неврологическая симптоматика может приводить к расстройствам взаимодействия оси «кишка–головной мозг» (ЖКТ–ЦНС) – disorders of gut-brain interaction – и способствовать увеличению частоты СРК и других ФГИР [7, 40].

Таким образом, на сегодняшний день СРК рассматривается как полиэтиологическое заболевание со сложными многокомпонентными патофизиологическими механизмами [41].

Клиническая картина СРК

Выделяются кишечные (характерная триада: боль в животе, расстройство стула и метеоризм) и внекишечные симптомы. Абдоминальная боль является обязательным компонентом клинической картины СРК. Она имеет широкий спектр интенсивности – от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной постоянной схваткообразной и даже нестерпимой острой боли, имитирующей клиническую картину синдрома толстокишечной псевдообструкции (синдрома Огилви). Пациент может характеризовать боль как неопределенную, жгучую, тупую, ноющую, постоянную, кинжальную, выкручивающую.

Как правило, боль локализуется внизу живота, преимущественно в подвздошных областях, чаще в левой подвздошной области, но может отмечаться практически в любом отделе вплоть до эпигастрия. Боль носит непрерывно рецидивирующий характер, причем периоды обострения чаще всего связаны с нарушениями диеты, стрессовыми факторами, переутомлением и т.д. У женщин возможно усиление боли во время менструаций.

Для больных с СРК характерно появление боли сразу после еды. На ее фоне отмечают вздутие живота, метеоризм, усиление перистальтики кишечника, диарею или урежение стула. Боли стихают, как правило, после дефекации и отхождения газов, приема спазмолитиков. Важной отличительной особенностью болевого синдрома при СРК считается отсутствие боли в ночные часы. Болевой синдром при СРК не сопровождается потерей массы тела, лихорадкой, анемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и другими симптомами «красных флагов».

Лечение

Общие лечебные мероприятия включают в себя образование больных, снятие напряжения, диетические рекомендации и ведение дневника питания. Важным аспектом является создание терапевтического союза между врачом и пациентом, подразумевающего общий для врача и пациента взгляд на природу симптомов заболевания и диагноз, соглашение в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам) и границы терапевтических ресурсов.

Определяющий симптом СРК – абдоминальная боль, купирование которой у многих пациентов сопровождается

уменьшением выраженности расстройств стула (диареи, запоров) и вздутия живота. Основная причина симптомов СРК – спазм. Абдоминальная боль как ведущее проявление СРК связана в первую очередь именно со спазмом. В этом контексте спазмолитические (от греч. *spasmos* – спазм/судорога и *lysis/lytikos* – избавление/освобождение) препараты можно рассматривать не только как симптоматические, но и как средства патогенетической терапии СРК [42, 43].

Метаанализы клинических исследований, в которых спазмолитики сравнивали с другими видами лечения или плацебо, подтвердили положительные эффекты спазмолитических препаратов и хорошие профили их безопасности [44–47]. В отечественных клинических рекомендациях [1] и рекомендациях экспертов [44–49] также указано, что пациентам с СРК при наличии жалоб на боли в животе рекомендуются спазмолитики для купирования болевого синдрома.

По механизму действия данные препараты делятся на нейротропные и миотропные. Нейротропные вызывают спазмолитический эффект путем угнетения нервной импульсации – нарушения передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях или в области окончаний вегетативных нервов, стимулирующих гладкие мышцы (холинолитические средства). Миотропные спазмолитики воздействуют непосредственно на гладкомышечные клетки – снижают тонус гладкомышечных органов путем прямого влияния на биохимические процессы в гладкомышечных клетках, блокируя натриевые и кальциевые каналы, ингибируя фосфодиэстеразу (производные изохинолина), являясь донаторами оксида азота (нитраты) [43].

СРК характеризуется высокой частотой рецидивов, что может потребовать длительной терапии. Так, шведские ученые отметили, что более 1/2 больных с СРК указывают на сохранение симптомов при опросе через 1 год и 7 лет, а еще 1/4 имеют постоянные умеренные симптомы СРК [50]. С учетом хронического течения заболевания в качестве препаратов, рекомендованных американскими гастроэнтерологами (American College of Gastroenterology) для длительного применения, используют миотропные спазмолитики [51]. Они подходят как для длительного использования, так и в качестве терапии «по требованию» [44, 52].

Мебеверина гидрохлорид

Одним из миотропных спазмолитиков, зарекомендовавших себя при лечении СРК, является мебеверина гидрохлорид, который оказывает прямое влияние на активность мышц кишечника. Он представляет собой производное гидроксibenзамида и оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки без антихолинергических побочных эффектов [53].

Мебеверин является селективным миотропным спазмолитиком, который, блокируя Na^+ каналы, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, ингибирует накопление внутриклеточного кальция, ограничивает выход K^+ из клетки и практически не всасывается в кровь, реализуя свои эффекты в кишечнике, что объясняет его высокую селективность к гладким мышцам ЖКТ [54].

При этом благодаря блокаде депо кальция из внеклеточного пространства мебеверин оказывает нормализующий эффект на моторику кишечника [55, 56], не вызывая постспазмолитическую гипотонию [57, 58]. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от других миотропных спазмолитиков, способных вызывать длительную гипотонию, и позволяет избежать такого нежелательного явления при спазмолитической терапии, как гипомоторная конституция [59].

В экспериментальном исследовании мебеверин оказался в 3 раза эффективнее папаверина в подавлении перистальтического рефлекса подвздошной кишки [60]. Местный анестетический эффект мебеверина связан с блокирова-

нием потенциал-зависимых натриевых каналов и в 2 раза более выражен, чем у прокаиона. При этом исследователи из Нидерландов отметили, что мебеверин не вызывает значимых центральных или периферических побочных эффектов в отличие от классических местных анестетиков ввиду низкой биодоступности [57].

Мебеверин проявляет лекарственную активность только при наличии исходного гладкомышечного спазма – у здоровых добровольцев применение мебеверина не сопровождалось изменением моторной функции ЖКТ [56, 58]. Препарат уменьшает висцеральную гиперчувствительность [53], патогенез которой при СРК с преобладанием запора связан с нарушением натриевого обмена на клеточном уровне, поэтому в таких случаях из группы миотропных спазмолитиков более эффективен мебеверин [61].

Данный препарат можно применять для лечения боли и спазмов, вызванных различными моторными нарушениями кишечника. Его эффективность и безопасность продемонстрированы в контролируемых исследованиях и открытых клинических испытаниях [46, 53]. В одном из последних систематических обзоров, в который вошли 22 исследования, в том числе 19 рандомизированных, 2 обсервационных ретроспективных и 1 нерандомизированное простое слепое исследование, выбранные с января 1965 по январь 2021 г. в результате систематического поиска в основных электронных медицинских базах данных (PubMed, EMBASE и Cochrane), авторы делают вывод, что мебеверин является эффективным вариантом лечения СРК, имеет хороший профиль безопасности и низкую частоту побочных эффектов [62].

Мебеверин позитивно влияет и на другие кишечные симптомы СРК – снижает частоту дефекаций у пациентов с диареей, улучшает консистенцию кала у пациентов с запорами [63]. Данное лекарственное средство наряду с уменьшением интенсивности абдоминальной боли приводит к значимому росту качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [64].

Сочетанное действие мебеверина обеспечивает выраженную спазмолитическую активность и высокий профиль безопасности [65]. Низкая частота нежелательных явлений, отсутствие системных побочных действий (со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочеполовой системы) при использовании мебеверина обусловлены его высокой селективностью [66].

При приеме внутрь 400 мг мебеверина в сутки побочные эффекты не отмечены [44, 67]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрированы эффективность и безопасность длительных схем терапии с мебеверином. Французские исследователи назначали препарат на 12 мес, при этом не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, случая привыкания или синдрома отмены. Эти данные свидетельствуют об эффективности препарата в терапии СРК, а также его безопасности, даже при длительном использовании [68].

Важный аспект безопасности мебеверина заключается в том, что препарат метаболизируется в организме без участия ферментов системы цитохрома P450 в отличие, например, от тримебутина, что позволяет применять мебеверин у коморбидных пациентов в условиях комедикации [69]. Итальянские ученые указывают на возможное удлинение интервала QT и последующий проаритмический эффект тримебутина [70]. Применение мебеверина не связано с нарушениями сердечного ритма и менструального цикла [65].

Выраженный спазмолитический эффект препарата, его хороший профиль безопасности позволяют использовать его для длительного лечения больных СРК [71, 72].

В Резолюции Экспертного совета «Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их

лечения» [48] отмечается, что при лечении СРК рекомендованы спазмолитики. Оценку эффективности терапии следует проводить через 4 нед лечения, возможно также продление курса до 6–12 мес в режиме «по требованию». Препаратом выбора в данной группе лекарственных средств в настоящее время является мебеверин – селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, расслабляя гладкомышечные клетки кишечника, независимо от причины спазма, не вызывая постспазмолитическую гипотонию кишечника, что дает преимущества при проведении курсовой терапии. Длительные курсы не приводят к снижению эффективности мебеверина.

В клинической картине ФГИР часто отмечают синдром перекреста клинических проявлений различных функциональных заболеваний ЖКТ, и СРК не является исключением. Так, около 1/2 пациентов с СРК имеют функциональные нарушения билиарного тракта [49, 73]. Мебеверин в этом случае является препаратом выбора в качестве базы патогенетической терапии, направленной на нормализацию моторики ЖКТ. Мебеверин в дозе 400 мг/сут рассматривают в числе препаратов выбора для терапии моторных нарушений при COVID-19 [40].

Данное лекарственное средство присутствует на фармацевтическом рынке со второй половины 1960-х годов [74]. В Российской Федерации зарегистрировано 2 его дозировки – 135 и 200 мг и обе показаны для терапии СРК. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке присутствует оригинальный препарат и генерики мебеверина. Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [75, 76].

Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят большую пользу обществу при меньших затратах, чем оригинальные препараты. Генериковая Фармацевтическая Ассоциация (GPhA) констатировала, что за первое десятилетие XXI в. за счет генериков система здравоохранения США сэкономила около 3/4 трлн дол. В США по итогам 2010 г. в десятке самых выписываемых рецептурных лекарств не было ни одного оригинального препарата. На генерики пришлось 78% рецептов, обработанных розничными аптеками, клиниками и госпиталями. Сходная ситуация сложилась и в Великобритании, где 4 из 5 назначаемых врачами лекарств относятся к генерикам [75–78].

Формальные требования для производства генериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствующими принципам и правилам надлежащей производственной практики – Good Manufacturing Practice (GMP). GMP является общепризнанным международным стандартом, разработанным Всемирной организацией здравоохранения, который регламентирует процесс изготовления лекарств. Стандарт GMP определяет параметры каждого производственного этапа – от материала, из которого сделан пол в цехе, до количества микроорганизмов на кубометр воздуха. Жесткие нормы служат одной непосредственной цели – обеспечить тотальный контроль качества лекарственных средств [77, 78].

Российская фармацевтическая компания «ОЗОН» представила брендированный генерик мебеверина Мебеспалин® в 2 дозировках – таблетки 135 мг, покрытые пленочной оболочкой (Мибеспалин®), и таблетки 200 мг с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (Мибеспалин® ретард). Производственный комплекс компании «ОЗОН» соответствует международным правилам GMP. Система обеспечения качества охватывает процесс производства – от разработки готовых лекарственных форм до выпуска готовых препаратов на рынок.

Клинический случай

Пациентка Б. 36 лет, преподаватель начальной школы, обратилась с жалобами на приступообразные боли вокруг пупка, ослабевающие после дефекации и приема спазмолитиков (дротаверина), вздутие живота, обильное отхождение газов, задержку стула более 3 дней. Стул обычно самостоятельный, тип 1–2 по Бристольской шкале формы кала, в отдельных случаях пациентка ставит себе микроклизму или прибегает к ручному вспоможению. После отхождения газов и стула боли в животе уменьшаются. Указанные симптомы различной степени выраженности отмечаются в течение 4 последних мес 3–4 раза в неделю, преимущественно в течение рабочей недели, несколько ослабевая в выходные дни.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 2 лет после развода с мужем. Живет одна. По поводу депрессии прошла несколько курсов лечения у психолога и психотерапевта. Питается нерегулярно, отдает предпочтение растительной диете. За медицинской помощью не обращалась. Отмечала небольшое улучшение на фоне приема спазмолитиков (дротаверина), однако после стрессовых ситуаций на работе симптомы появлялись вновь. Полтора года назад по совету двоюродной сестры, у которой были аналогичные проблемы с кишечником, принимала препарат трибурат (тримебутин), однако спустя 2 мес отметила нарушения менструального цикла, болезненное увеличение молочных желез, в связи с чем прекратила его прием. За 3 мес до обращения проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, колоноскопия – органической патологии не выявлено. Общий анализ крови и общий анализ мочи во время диспансеризации месячной давности также без патологии. Последнее ухудшение 3 нед назад, связывает с конфликтной ситуацией на работе. Самостоятельно принимала дротаверин, эффект незначительный. Пациентка обеспокоена своим состоянием, высказывает опасения, что у нее рак кишечника.

При осмотре: рост 166 см, вес 61 кг, живот при пальпации умеренно вздут и болезненный в параумбиликальной области и нижнебоковых отделах живота.

Симптомы, исключающие диагноз СРК, у пациентки отсутствуют. Патологических изменений в общих анализах крови, мочи, кала, биохимическом анализе крови, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости не выявлено.

Выставлен диагноз СРК с запором.

Проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза является ключевым моментом диагностики СРК. Цель – устранить симптомы заболевания и проверить *ex juvantibus* правильность постановки диагноза, отсутствие необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнение дополнительных диагностических процедур.

Пациентке рекомендованы лечебная диета №3 (полноценное питание, которое состоит из блюд и продуктов, усиливающих двигательную активность кишечника, его способность к опорожнению), дополнительно исключение из рациона продуктов, вызывающих чрезмерное газообразование, и также продуктов, содержащих кофеин, лактозу, фруктозу, уксус, алкоголь, перец, копчености. Ведение дневника питания необходимо для определения продуктов, которые могут вызвать ухудшение состояния у конкретного пациента.

Рекомендована следующая лекарственная терапия:

- Спазмолитик мебеверин ретард (Мибеспалин® ретард) по 1 таблетке (200 мг) 2 раза в сутки утром и вечером за 20 мин до еды 4–8 нед.
- Ветрогонное средство – пеногаситель симетикон 40 мг по 2 капсулы 3 раза в сутки после приема пищи и 2 капсулы перед сном в течение 4 нед. В метаанализе мексиканских ученых отмечается, что симетикон улучшает свойства спазмолитических средств [46].

• Сульпирид 50 мг 3 раза в день в течение 1 мес. В низких дозах сульпирид воздействует на пресинаптические D3-рецепторы, являясь также агонистом 5-HT₄-рецепторов. Он влияет на моторику верхних отделов ЖКТ, ослабляет усиление моторики толстой кишки после еды, стимулирует кинетику тонкой и толстой кишки. Сульпирид оказывает анксиолитическое (уменьшает тревожность, устраняет чувство страха, эмоциональную напряженность) и антидепрессивное действие, что доказано в многочисленных исследованиях [79].

Через 14 дней терапии пациентка отметила существенное снижение интенсивности болевого синдрома, тревожности, увеличение частоты дефекаций: стул один раз в 2 дня, тип 3 по Бристольской шкале.

К концу месячного курса лечения пациентка отметила исчезновение симптомов, с которыми обратилась за медицинской помощью, частота стула – 1 раз в 1–2 дня в течение суток (тип 3 по Бристольской шкале).

Пациентке рекомендовано продолжить прием Мебеспалина® ретард по 1 таблетке (200 мг) 2 раза в день еще на 4 нед.

Через 2 мес терапии – боли не беспокоят, стул регулярный, ежедневный, тип 3 по Бристольской шкале, без патологических примесей.

Приведенный клинический пример подтверждает данные указанных исследований и обзоров, свидетельствующих об эффективности мебеверина в качестве базисного препарата в комплексной терапии СРК.

Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного генерика мебеверина, препарата Мебеспалин® ретард, повышает доступность эффективной и безопасной терапии СРК.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. 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 of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95

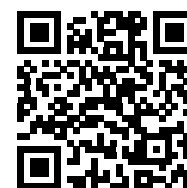
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. DOI:10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151-63. DOI:10.5056/jnm16214
- Ивашкин В.Т. Методические рекомендации по лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК). Режим доступа: [https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-\(srk\)/](https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-(srk)/) Ссылка активна на 22.08.2022 [Ivashkin VT. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu sindroma razdrazhennogo kishechnika (SRK). Available at: [https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-\(srk\)/](https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrazhennogo-kishechnika-(srk)/) Accessed: 22.08.2022 (in Russian)].
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;50016-5085(16):00222-5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. СПб: СпецЛит, 2013. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf?ysclid=169ps9mwr6430198359/> Ссылка активна на 22.08.2022 [Tarasova LV, Trukhan DI. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013. Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf?ysclid=169ps9mwr6430198359/> Accessed: 22.08.2022 (in Russian)].
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб: СпецЛит, 2022 [Tarasova LV, Trukhan DI. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie. 2-e izd., ispr. i dop. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022 (in Russian)].
- Lea R, Whorwell PJ. Quality of life in irritable bowel syndrome. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(6):643-53. DOI:10.2165/00019053-200119060-00003
- Adam B, Liebrechts T, Holtmann G. Irritable bowel syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(8):399-401. DOI:10.1055/s-2005-863064
- Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(6):702-7. DOI:10.1097/MEG.0b013e328351b2c2
- Banerjee A, Sarkhel S, Sarkar R, Dhali GK. Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. *Indian J Psychol Med*. 2017;39(6):741-5. DOI:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_46_17
- Zhang QE, Wang F, Qin G, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci*. 2018;14(11):1504-12. DOI:10.7150/ijbs.25001
- Flacco ME, Manzoli L, De Giorgio R, et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(7):2986-3000. DOI:10.26355/eurrev.201904.17580
- Zhang F, Xiang W, Li CY, Li SC. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol*. 2016;22(47):10450-60. DOI:10.3748/wjg.v22.i47.10450
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016 [Trukhan DI, Filimonov SN. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2016 (in Russian)].
- Cassar GE, Youssef GJ, Knowles S, et al. Health-Related Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(3):E102-22. DOI:10.1097/SGA.0000000000000530
- Chen J, Barandouzi ZA, Lee J, et al. Psychosocial and Sensory Factors Contribute to Self-Reported Pain and Quality of Life in Young Adults with Irritable Bowel Syndrome. *Pain Manag Nurs*. 2022;51524-9042(21):00264-2. DOI:10.1016/j.pmn.2021.12.004
- Melchior C, Colomier E, Trindade IA, et al. Irritable bowel syndrome: Factors of importance for disease-specific quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2022. DOI:10.1002/ueg2.12277
- Ромасенко Л.В., Махов В.М., Доронина Ю.А., Пархоменко И.М. Психосоматические соотношения у пациентов с дивертикулярной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. *Доктор.Ру*. 2020;19(4):55-60 [Romashenko LV, Makhov VM, Doronina IuA, Parkhomenko IM. Psichosomaticheskie sootnosheniia u patsientov s divertikuliarnoi bolezn'iu i sindromom razdrazhennogo kishechnika. *Doktor.Ru*. 2020;19(4):55-60 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-4-55-60
- Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: внекишечная коморбидность, психологические, морфометрические и генетические предикторы вариантов течения болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;3(199):5-14 [Tikhonova TA, Kozlova IV. Irritable bowel syndrome: extra-intestinal comorbidity, psychological, morphometric and genetic predictors of variants of the course of the disease. *Surgical gastroenterology*. 2022;3(199):5-14 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14
- Трухан Д.И. На приеме пациентка с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2016;17:95-9 [Trukhan DI. A patient with irritable bowel syndrome at the doctor's office. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2016;17:95-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-17-95-99
- Zhang QE, Wang F, Qin G, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci*. 2018;14(11):1504-12. DOI:10.7150/ijbs.25001
- Khan EH, Ahmed F, Karim MR, et al. Psychiatric Morbidity in Irritable Bowel Syndrome. *Mymensingh Med J*. 2022;31(2):458-65.

24. Schwille-Kiuntke J, Ittermann T, Schmidt CO, et al. Quality of life and sleep in individuals with irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria and inflammatory bowel diseases: A comparison using data from a population-based survey. *Z Gastroenterol*. 2022;60(3):299-309. DOI:10.1055/a-1708-0277
25. Trindade IA, Melchior C, Törnblom H, Simrén M. Quality of life in irritable bowel syndrome: Exploring mediating factors through structural equation modelling. *J Psychosom Res*. 2022;159:110809. DOI:10.1016/j.jpsychores.2022.110809
26. Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S98-101. DOI:10.1097/MCG.0b013e31821bf444
27. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(7):G775-85. DOI:10.1152/ajpgi.00155.2012
28. Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63(5):744-52. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304066
29. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):296-302. DOI:10.1111/nmo.12315
30. Hanning N, Edwinston AL, Ceuleers H, et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821993586. DOI:10.1177/1756284821993586
31. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva N, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
32. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6-22 [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):6-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201523
33. Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *ПМЖ*. 2020;6:45-8 [Golovanova EV. Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders. *RMJ*. 2020;6:45-8 (in Russian)].
34. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(4):281-2. DOI:10.1111/pcn.12988
35. Шадчнева Н.А., Тончева К.С., Геращенко Э.Ф. Синдром раздраженного кишечника, сочетанный с новой коронавирусной инфекцией. *Modern Science*. 2022;3-2:261-4 [Shadchneva NA, Toncheva KS, Gerashchenko EF. Sindrom razdrzhenhogo kishhechnika, sochetanniy s novoi koronavirusnoi infektsiei. *Modern Science*. 2022;3-2:261-4 (in Russian)].
36. Marturano M, Campagna G, Gaetani E, et al. 500 effects of COVID-19 pandemics on symptoms and quality of life in patients affected by interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) and irritable bowel syndrome (IBS). *Continence (Amsl)*. 2022;2:1-2. DOI:10.1016/j.cont.2022.100451
37. Налетов А.В., Каспир Д.В., Курышева О.А. Патогенетические основы постковидного синдрома раздраженного кишечника (обзор литературы). *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;4(6):114-20 [Naletov AV, Kaspir DV, Kuryshcheva OA. Patogeneticheskie osnovy postkovidnogo sindroma razdrzhenhogo kishhechnika (obzor literatury). *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii*. 2021;4(6):114-20 (in Russian)].
38. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021. DOI:10.1038/s41586-021-03553-9
39. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM*. 2021;114(2):95-8. DOI:10.1093/qjmed/hcab007
40. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Болезни органов пищеварения и COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(3):39-44 [Grinevich VB, Kravchuk YA. Diseases of the digestive organs and COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):39-44 (in Russian)]. DOI:10.17816/rmmar76269
41. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):68-73 [Maev IV, Bordin DS, Eremina EU, et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):68-73 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73
42. Васильев Ю.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2014;4:72-7 [Vasilyev YV. Irritable bowel syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Meditinskiiy sovet=Medical Council*. 2014;4:72-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-4-72-77
43. Карева Е.Н. Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):46-54 [Kareva EN. Farmakologiya spazmoliticheskikh sredstv, primeniamykh v terapii sindroma razdrzhenhogo kishhechnika. *Doktor.Ru*. 2021;20(4):46-54 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54
44. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355-61. DOI:10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
45. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. DOI:10.1002/14651858.CD003460.pub3
46. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):82-90. DOI:10.1016/j.rgm.2012.04.002
47. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031-43. DOI:10.3748/wjg.v20.i20.6031
48. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):7-14 [Maev IV, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, et al. The Role of Motility Impairment in the Pathogenesis of Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract and Modern Possibilities for Their Treatment (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):7-14 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14
49. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научно-Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5-117 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5-117 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
50. Agréus L, Svärdsudd K, Talley NJ, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2905-14. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04680.x
51. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome; Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl. 1):S1-S5. DOI:10.1038/ajg.2008.122
52. Evangelista S. Benefits from long-term treatment in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:936960. DOI:10.1155/2012/936960
53. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):68-73 [Maev IV, Bordin DS, Eremina EU, et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):68-73 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73
54. Greenslade FC, Scott CK, Newquist KL, et al. Heterogeneity of biochemical actions among vasodilators. *J Pharm Sci*. 1982;71(1):94-100. DOI:10.1002/jps.2600710123
55. Daly J, Bergin A, Sun WM, Read NW. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions. *Gut*. 1993;34(6):799-802. DOI:10.1136/gut.34.6.799
56. Evans PR, Bak YT, Kellow JE. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):787-93. DOI:10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x
57. Den Hertog A, Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139(3):353-5. DOI:10.1016/0014-2999(87)90594-2
58. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):547-53. DOI:10.3748/wjg.v16.i5.547
59. Яковенко Э.Л., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. *Вопросы терапии. Consilium medicum*. 2011;1:69-73 [Iakovenko EP, Agafonova NA, Iakovenko AV, et al. Rol' motornykh narushenii v mekhanizmax formirovaniia klinicheskikh proiavlennii sindroma razdrzhenhogo kishhechnika (SRK) i SRK-podobnykh narushenii. *Voprosy terapii. Consilium medicum*. 2011;1:69-73 (in Russian)].
60. Lindner A, Selzer H, Claassen V, et al. Pharmacological properties of mebeverine, a smooth-muscle relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;145:378-95.
61. Макачук П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Головенко О.В. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;18(1):45-51 [Makarchuk PA, Khalif IL, Mikhaylova TL, Golovenko OV. Changes of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome at antispasmodics treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;18(1):45-51 (in Russian)].
62. Daniluk J, Malecka-Wojcieszko E, Skrzydło-Radomska B, Rydzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(4):1044. DOI:10.3390/jcm11041044

63. Lee KJ, Kim NY, Kwon JK, et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1098-104. DOI:10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x
64. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):783-93. DOI:10.1007/s40261-014-0233-y
65. Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Максикал С.Ю., и др. Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2021;(5):155-64 [Drozdov VN, Arefev KI, Serebrova SYu, et al. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2021;(5):155-64 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-155-164
66. Stockis A, Guelen PJ, de Vos D. Identification of mebeverine acid as the main circulating metabolite of mebeverine in man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29(1-2):335-40. DOI:10.1016/S0731-7085(02)00023-7
67. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(5):499-510. DOI:10.1111/j.1365-2036.1994.tb00322.x
68. Boisson J, Coudert P, Dupuis J, et al. Tolérance de la mébévérine à long terme. *Act Ther.* 1987;16(4):289-92.
69. Iwase M, Nishimura Y, Kurata N, et al. Inhibitory Effects of Gastrointestinal Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(10):1654-60. DOI:10.1248/bpb.b17-00118
70. Schiariti M, Saladini A, Placania A, et al. QT Interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J.* 2009;3:32-6. DOI:10.2174/1874143600903010032
71. Müller-Lissner SA, Kaatz V, Brandt W, et al. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(1):109-12. DOI:10.1097/00042737-200501000-00020
72. Dumitrascu DL, Chira A, Bataga S, et al. Romanian Society of Neurogastroenterology. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A Position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(4):431-5. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.234.mibs
73. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский Совет.* 2020;(15):28-38 [Polunina TE. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2020;(15):28-38 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-28-38
74. Connell AM. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br Med J.* 1965;2(5466):848-51. DOI:10.1136/bmj.2.5466.848
75. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача.* 2012;4:32-6 [Trukhan DI. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2012;4:32-6 (in Russian)].
76. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача.* 2012;10:18-24 [Trukhan DI. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2012;10:18-24 (in Russian)].
77. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;4:81-7 [Tarasova LV, Trukhan DI. Lekarstvennaia bezopasnost' v gastroenterologii. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya.* 2013;4:81-7 (in Russian)].
78. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:9-16 [Trukhan DI, Tarasova LV. Lekarstvennaia bezopasnost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013;5:9-16 (in Russian)].
79. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эглонил®: замечательное триединство – атипичный антипсихотик, психосоматический препарат и антидепрессант. К 50-летию создания препарата. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2019;21(6):32-40 [Bekker RA, Bykov YuV. Eglonil®: a wonderful trinity – an atypical antipsychotic, a psychosomatic drug and an antidepressant. To the 50th anniversary of the start of its clinical use. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2019;21(6):32-40 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения

М.М. Федорин✉, М.А. Ливзан, О.В. Гаус

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

Аннотация

Цель. Выявить клинические особенности течения и пищевые предпочтения больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) на фоне избыточной массы тела и ожирения с целью повышения эффективности терапии данной когорты больных.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное исследование методом поперечного среза с включением 100 пациентов возрастом от 18 до 44 лет (средний возраст $30,63 \pm 6,37$ года) с установленным диагнозом СРК. В основную группу вошли 50 человек с СРК, страдающих избыточной массой тела или ожирением (средний возраст $31,67 \pm 5,99$ года, индекс массы тела $31,31 \pm 4,16$ кг/м²), среди них 16 мужчин и 34 женщины. В группу сравнения включены 50 человек с нормальной массой тела (средний возраст $31,94 \pm 6,15$ года, индекс массы тела $20,45 \pm 1,54$ кг/м²), среди них 16 мужчин и 34 женщины. Оценка симптомов СРК осуществлялась по 10-балльной шкале. Оценка других гастроэнтерологических жалоб осуществлялась с использованием 4-балльной шкалы. Оценка выраженности тревоги и депрессии осуществлялась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Уровень специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов оценивался с помощью индекса висцеральной чувствительности VSI. Для оценки качества жизни использовались специфический опросник оценки качества жизни пациентов с СРК IBS-QoL и неспецифический опросник оценки качества жизни SF-36.

Результаты. Больные с СРК, имеющие избыточную массу тела или ожирение, характеризуются более тяжелым течением заболевания, более частым формированием смешанного варианта нарушения стула и склонностью к запорам, более распространенными клинически выраженными тревогой и депрессией, более выраженным синдромом абдоминальной боли и низким уровнем качества жизни, а также особыми пищевыми предпочтениями.

Заключение. Требуется исследование, позволяющее выделить связь клинических особенностей течения СРК и пищевых предпочтений у лиц с избыточной массой тела и ожирением с ведущими патогенетическими механизмами с целью коррекции существующих стандартных схем ведения пациентов с избыточной массой тела и ожирением, страдающих СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, ожирение, симптомы, клинические особенности, пищевые привычки, пищевые предпочтения

Для цитирования: Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. Consilium Medicum. 2022;24(5):306–311. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201730

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity

Maksim M. Fedorin✉, Maria A. Livzan, Olga V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To identify the clinical features of the course and nutritional preferences of patients with irritable bowel syndrome (IBS) against the background of overweight and obesity in order to increase the effectiveness of therapy in this cohort of patients.

Materials and methods. An open cohort cross-sectional study was conducted with the inclusion of 100 patients aged 18 to 44 years (mean age 30.63 ± 6.37 years) with an established diagnosis of IBS. The main group included 50 overweight or obese people with IBS (mean age 31.67 ± 5.99 years, BMI 31.31 ± 4.16 kg/m²), among them: 16 men and 34 women. The comparison group included 50 people with normal weight (mean age 31.94 ± 6.15 years, BMI 20.45 ± 1.54 kg/m²), among them: 16 men and 34 women. IBS symptoms were assessed on a 10-point scale. Assessment of other gastroenterological complaints was carried out using a 4-point scale. The severity of anxiety and depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale. The level of specific anxiety in relation to gastrointestinal symptoms was assessed using the VSI visceral sensitivity index. To assess the quality of life, a specific questionnaire for assessing the quality of life of patients with IBS IBS-QoL and a nonspecific questionnaire for assessing the quality of life SF-36 were used.

Results. IBS patients who are overweight or obese are characterized by a more severe course of the disease, more frequent formation of a mixed variant of stool disorders and a tendency to constipation, a more common clinically pronounced anxiety and depression, a more pronounced abdominal pain syndrome and a low level of quality of life, as well as specific food preferences.

Conclusion. Studies are required to identify the relationship between the clinical features of the course of IBS and food preferences in overweight and obese individuals with leading pathogenetic mechanisms in order to correct the existing standard management regimens for overweight and obese patients suffering from IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, obesity, symptoms, clinical features, eating habits, food preferences

For citation: Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. Consilium Medicum. 2022;24(5):306–311. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201730

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Федорин Максим Михайлович** – ординатор каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mail.maxim.f@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-4664

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017

✉ **Maksim M. Fedorin** – Resident, Omsk State Medical University. E-mail: mail.maxim.f@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-4664

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

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одной из наиболее распространенных функциональных патологий пищеварительного тракта. СРК дебютирует, как правило, у лиц трудоспособного возраста, значимо снижая качество жизни и продуктивность человека [1]. СРК диагностируется у 10–20% всего взрослого населения, однако истинная распространенность заболевания, вероятно, больше, поскольку лишь 25–50% больных с СРК обращаются за медицинской помощью [1]. Высокая распространенность факторов риска формирования функциональной патологии пищеварительного тракта обуславливает не только растущую встречаемость заболевания в мировой популяции, но и создает условия для патогенетической и клинической модификации течения СРК в отдельных группах пациентов. Особой группой могут стать больные с СРК, ассоциированным с ожирением и избыточной массой тела, формирующимся на перекресте двух пандемий – метаболического синдрома и функциональных заболеваний пищеварительного тракта. В литературе представлено достаточно исследований, подтверждающих более высокую распространенность СРК у лиц с ожирением и избыточной массой тела [2–5]. Наличие избыточного объема абдоминальной жировой ткани ассоциировано с более высоким риском формирования тревожных и депрессивных расстройств, связанных с возникновением симптомов СРК. Кроме того, жировая ткань может оказывать существенное влияние на течение СРК посредством изменения уровня адипокинов и желудочно-кишечных гормонов, выброса провоспалительных цитокинов, а также изменения состава микробиоты кишки [6–9]. Представленные в мировой литературе исследования, посвященные анализу отдельных патогенетических звеньев и клинических характеристик данной когорты больных, сегодня не позволяют однозначно выделить характерные особенности течения СРК у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [10]. Для повышения эффективности диагностики и выделения клинических стигм СРК у лиц с ожирением и избыточной массой тела нами предпринято открытое когортное исследование методом поперечного среза.

Материалы и методы

Проведено открытое когортное исследование методом поперечного среза с включением 100 пациентов возрастом от 18 до 44 лет (средний возраст $30,63 \pm 6,37$ года) с установленным диагнозом СРК в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, а также клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет».

Критерии включения в основную группу:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз СРК, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК.
3. Индекс массы тела (ИМТ) больше или равен 25 кг/м^2 .
4. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз СРК, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК.

3. ИМТ меньше 25 кг/м^2 .

4. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$.
2. Заболевания пищеварительного тракта, сопровождающиеся симптомами СРК.
3. Прием лекарственных препаратов, действие которых может сопровождаться симптомами СРК.
4. Наличие пищевой аллергии.
5. Беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста.
6. Оперативные вмешательства на кишечнике или полостные операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе.
7. Наличие злокачественных новообразований любой локализации.
8. Тяжелое течение сопутствующих заболеваний.
9. Наличие любых сопутствующих заболеваний, которые могут исказить результаты исследования.
10. Неподписанное информированное согласие.

Оценка симптомов СРК осуществлялась по 10-балльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 10 – наибольшая выраженность симптома.

Оценка других гастроэнтерологических жалоб осуществлялась с использованием 4-балльной шкалы, где 0 – отсутствие симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – выраженный симптом, 4 – очень выраженный симптом.

Оценка выраженности тревоги и депрессии осуществлялась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанной для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики [11]. Уровень специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов оценивался с помощью индекса висцеральной чувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index) [12]. Для оценки качества жизни использован специфический опросник оценки качества жизни пациентов с СРК (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life – IBS-QoL), состоящий из 34 утверждений, касающихся проявлений заболевания и степени их влияния на жизнь самого пациента за прошедший месяц, а также с помощью неспецифического опросника оценки качества жизни SF-36 [13, 14].

Для оценки характера питания и пищевого поведения использовался опросник, разработанный на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ [15].

Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica для Windows 10 с использованием возможностей Microsoft Excel. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Распределение в обеих выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, в связи с чем для статистической обработки данных применялись непараметрические методы (критерий χ^2 Пирсона, U-тест Манна–Уитни для независимых выборок). Взаимосвязь между показателями оценивалась при помощи корреляционного анализа Спирмена (rs). Сила связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до 0,25 оценивалась как отсутствие или слабая; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) – как умеренная; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) – как средняя; более 0,75 (-0,75) – как сильная. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков представлены как среднее выборочное (M) и стандартное отклонение (SE) в виде $M \pm SE$.

Результаты

В исследование включены 100 человек, страдающих СРК (средний возраст 30,63±6,37 года, ИМТ – 25,88±6,28 кг/м²). Среди включенных в исследование 68 женщин (68%, средний возраст 30,83±7,03 года) и 32 мужчины (32%, средний возраст 31,67±5,99 года).

В основную группу вошли 50 человек с СРК, страдающих избыточной массой тела или ожирением (средний возраст 31,67±5,99 года, ИМТ – 31,31±4,16 кг/м²), среди них 16 мужчин (средний возраст 30,0±5,06 года, ИМТ – 30,98±3,85 кг/м²) и 34 женщины (средний возраст 29,0±6,97 года, ИМТ – 31,46±4,34 кг/м²). В группу сравнения включены 50 человек с нормальной массой тела (средний возраст 31,94±6,15 года, ИМТ – 20,45±1,54 кг/м²), среди них 16 мужчин (средний возраст 30,37±4,57 года, ИМТ – 20,19±1,15 кг/м²) и 34 женщины (средний возраст 32,68±6,70 года, ИМТ – 20,57±1,70 кг/м²). Таким образом, основная группа и группа сравнения существенно не различались по возрасту и половому составу.

Среди участников исследования легкое течение заболевания выявлено у 42 (42,0%) пациентов, течение средней степени тяжести – у 41 (41,0%) больного, тяжелым течением СРК страдали 17 (17,0%) человек.

В зависимости от характера изменений стула участники исследования разделены на 4 возможных варианта течения СРК: СРК с запором (СРК-З) страдали 33 (33,0%) человека, СРК с диареей (СРК-Д) имели 17 (17,00%) больных, смешанный (СРК-С) выявлен у 34 (34,0%) пациентов, неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н) диагностирован у 6 (6,0%) человек [16].

Выраженность абдоминальной боли у участников исследования составила 5,24±2,10 балла, констипационного синдрома – 3,56±2,99 балла, диарейного синдрома – 3,08±2,88 балла, выраженность метеоризма составила 4,69±2,49 балла.

При оценке степени тяжести заболевания установлено, что больные с СРК с избыточной массой тела или ожирением значимо чаще страдали тяжелым течением заболевания, чем лица с нормальной массой тела: 11 (22%) человек против 6 (12%) человек ($\chi^2=18,75$, $p<0,01$, критерий Пирсона). Встречаемость заболевания средней степени тяжести существенно не различалась: 21 (42%) человек с ИМТ≥25 кг/м² против 20 (40%) человек с ИМТ<25 кг/м² ($\chi^2=0,23$, $p=0,89$, критерий Пирсона). В легкой форме заболевание чаще протекало у больных с нормальной массой тела: 18 (36%) человек против 24 (48%) человек ($\chi^2=6,75$, $p=0,03$, критерий Пирсона). В группе пациентов с СРК с избыточной массой тела или ожирением лица, страдающие тяжелым течением заболевания (ИМТ – 34,34±4,92 кг/м²), имели статистически значимо более высокий ИМТ, чем больные со средним (ИМТ – 30,4±3,93 кг/м²) и легким (ИМТ – 30,51±3,12 кг/м²) течением заболевания (в обоих случаях $p=0,03$, критерий Пирсона). ИМТ в данной когорте больных с легким и средним течением СРК значимо не различался ($p=0,65$, критерий Пирсона).

Установлено, что среди больных с СРК, страдающих избыточной массой тела или ожирением, преобладает СРК-С. В то же время в данной когорте больных СРК-Д встречался существенно реже, чем у больных с нормальной массой тела. Распределение участников исследования в зависимости от варианта течения СРК представлено в табл. 1.

При оценке выраженности симптомов СРК выявлена статистически значимо более высокая выраженность абдоминальной боли у больных с ИМТ≥25 кг/м², чем у пациентов с нормальной массой тела (6,68±1,86 балла против 4,80±2,25 балла, $p=0,02$, U-тест Манна–Уитни). Выраженность запоров также существенно выше у больных с избыточной массой тела и ожирением (4,12±2,92 балла против 3,0±2,99 балла, $p=0,04$, U-тест Манна–Уитни). Выраженность диареи в группах не имела статистически значимых различий (2,82±2,75 балла против 3,34±3,02 балла, $p=0,45$, U-тест Манна–Уитни). Метеоризм более выражен у больных с СРК с избыточной массой тела и ожирением

Таблица 1. Распределение участников исследования в зависимости от варианта течения СРК

Вариант СРК	ИМТ≥25 кг/м ² , абс. (%)	ИМТ<25 кг/м ² , абс. (%)	Статистический показатель
СРК-З	17 (34)	16 (32)	$\chi^2=0,28$, $p=0,87$
СРК-Д	9 (18)	18 (36)	$\chi^2=20,25$, $p<0,01$
СРК-С	21 (42)	13 (26)	$\chi^2=22,15$, $p<0,01$
СРК-Н	3 (6)	3 (6)	–

(5,16±2,29 балла против 4,14±2,64 балла, $p=0,02$, U-тест Манна–Уитни).

Оценка выраженности других гастроэнтерологических жалоб представлена в табл. 2.

О снижении аппетита больные с СРК с избыточной массой тела и ожирением заявляли существенно реже, чем пациенты с нормальной массой тела: 3 (6,0%) человека против 9 (18,0%) человек ($\chi^2=18,0$, $p<0,01$, критерий Пирсона). Об отсутствии аппетита заявил 1 пациент, имеющий нормальную массу тела.

Анализ результатов анкетирования с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS продемонстрировал более высокую встречаемость клинически выраженной тревоги у больных с СРК с избыточной массой тела или ожирением: 13 (26%) и 9 (18%) человек ($\chi^2=8,0$, $p=0,02$, критерий Пирсона). Встречаемость субклинически выраженной тревоги – 17 (34%) и 14 (28%) человек ($\chi^2=2,89$, $p=0,24$, критерий Пирсона) – существенно не различалась. Отсутствие тревоги у пациентов с избыточной массой тела или ожирением определялось статистически значимо реже, чем у больных с СРК с нормальной массой тела: 20 (40%) человек против 27 (54%) человек ($\chi^2=8,17$, $p=0,02$, критерий Пирсона).

Анализ уровня депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии продемонстрировал статистически значимо более высокую встречаемость клинически выраженной депрессии у больных с СРК с избыточной массой тела или ожирением: 12 (24%) и 8 (16%) человек ($\chi^2=9,0$, $p=0,01$, критерий Пирсона). И напротив, отсутствие депрессии значимо чаще выявлялось в группе лиц с СРК, имеющих нормальную массу тела: 27 (54%) и 34 (68%) человека ($\chi^2=6,49$, $p=0,03$, критерий Пирсона). Субклинически выраженная депрессия встречалась в обеих группах с сопоставимой частотой: 11 (22%) и 8 (16%) человек ($\chi^2=5,06$, $p=0,08$, критерий Пирсона).

Оценка уровня специфической тревоги с помощью индекса висцеральной чувствительности VSI продемонстрировала статистически значимо более высокий уровень тревоги у больных с СРК с избыточной массой тела и ожирением, чем у пациентов с нормальной массой тела (45,44±15,35 балла против 38,5±16,96 балла, $p=0,03$, U-тест Манна–Уитни). Установлена прямая зависимость умеренной силы между уровнем специфической тревоги и ИМТ у лиц с избыточной массой тела или ожирением ($rs=0,45$, $p<0,01$, критерий Спирмена).

Оценка гастроинтестинальных симптомов с помощью опросника GSRS продемонстрировала статистически значимо большую выраженность абдоминальной боли и констипационного синдрома у больных с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. Выраженность рефлюкс-синдрома, диарейного и диспепсического синдромов существенно не различалась. Результаты оценки гастроинтестинальных симптомов с помощью опросника GSRS представлены в табл. 3.

Оценка качества жизни с использованием специфического опросника IBS-QoL продемонстрировала статистически значимо более низкое качество жизни у больных с СРК с ИМТ≥25 кг/м² (61,01±17,05% против 68,16±19,83% балла, $p=0,03$, U-тест Манна–Уитни). Уровень качества жизни больных с СРК, установленный с помощью специфического опросника IBS-QoL, представлен на рис. 1.

Оценка качества жизни с использованием неспецифического опросника для оценки качества жизни SF-36 проде-

Таблица 2. Выраженность других гастроэнтерологических жалоб

Симптом	Выраженность	ИМТ $\geq$ 25 кг/м ² , абс. (%)	ИМТ<25 кг/м ² , абс. (%)	Статистический показатель
Чувство неполного опорожнения кишечника	Нет	9 (18)	20 (40)	$\chi^2=27,22, p<0,01$
	Умеренное	32 (64)	25 (50)	$\chi^2=8,82, p=0,01$
	Выраженное	5 (10)	4 (8)	$\chi^2=1,12, p=0,57$
	Очень выраженное	4 (8)	1 (2)	$\chi^2=40,51, p<0,01$
Урчание по ходу кишечника	Нет	10 (20,0)	11 (22,0)	$\chi^2=0,40, p=0,81$
	Умеренное	34 (68,0)	32 (64,0)	$\chi^2=0,56, p=0,76$
	Выраженное	6 (12,0)	6 (12,0)	–
	Очень выраженное	0 (0,0)	1 (2,0)	–
Неприятный привкус во рту	Нет	40 (80,0)	41 (82,0)	$\chi^2=0,10, p=0,94$
	Умеренное	9 (18,0)	9 (18,0)	–
	Выраженное	1 (2,0)	0 (0,0)	–
Отрыжка	Нет	33 (66,0)	35 (70,0)	$\chi^2=0,51, p=0,77$
	Умеренное	16 (32,0)	14 (28,0)	$\chi^2=1,28, p=0,53$
	Выраженное	1 (2,0)	1 (2,0)	–
Тошнота, рвота	Нет	36 (72,0)	37 (74,0)	$\chi^2=0,12, p=0,94$
	Умеренное	24 (48,0)	23 (46,0)	$\chi^2=0,20, p=0,91$

Таблица 3. Выраженность гастроинтестинальных симптомов

Гастроинтестинальный симптом	ИМТ $\geq$ 25 кг/м ² , баллы	ИМТ<25 кг/м ² , баллы	p (U-тест Манна–Уитни)
Абдоминальная боль	3,31 $\pm$ 0,95	2,78 $\pm$ 1,17	0,04
Рефлюкс-синдром	1,68 $\pm$ 0,93	1,76 $\pm$ 0,97	0,76
Диарейный синдром	2,36 $\pm$ 1,54	2,58 $\pm$ 1,65	0,49
Диспепсический синдром	3,20 $\pm$ 1,07	3,11 $\pm$ 1,17	0,50
Констипационный синдром	3,39 $\pm$ 1,53	2,83 $\pm$ 1,68	0,04

Таблица 4. Оценка качества жизни больных с СРК

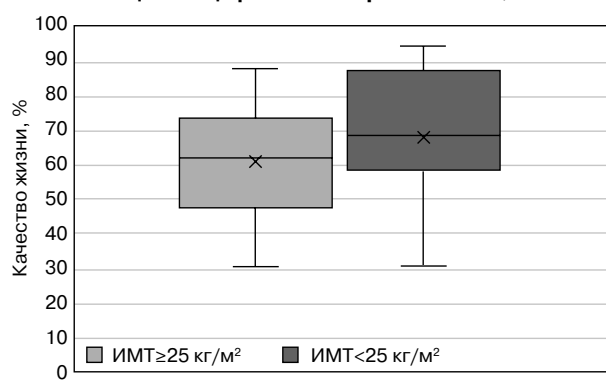
Шкала	ИМТ $\geq$ 25 кг/м ² , баллы	ИМТ<25 кг/м ² , баллы	p (U-тест Манна–Уитни)
Физическое функционирование	86,20 $\pm$ 16,52	92,60 $\pm$ 11,74	<0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	66,0 $\pm$ 31,44	76,50 $\pm$ 30,89	0,02
Интенсивность боли	45,98 $\pm$ 18,14	54,04 $\pm$ 20,11	0,03
Общее состояние здоровья	35,10 $\pm$ 25,39	44,96 $\pm$ 27,06	0,06
Жизненная активность	37,70 $\pm$ 17,39	45,5 $\pm$ 17,21	0,03
Социальное функционирование	53,50 $\pm$ 25,76	63,25 $\pm$ 26,29	0,07
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	30,0 $\pm$ 33,16	50,0 $\pm$ 34,50	<0,01
Психическое здоровье	41,60 $\pm$ 19,35	46,56 $\pm$ 15,43	0,10
Физический компонент здоровья	46,67 $\pm$ 9,19	49,88 $\pm$ 7,93	0,09
Психологический компонент здоровья	30,03 $\pm$ 9,59	34,54 $\pm$ 10,24	0,03

монстрировала более низкий уровень качества жизни по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психологического компонента здоровья у больных с СРК с ИМТ $\geq$ 25 кг/м². По шкалам общего состояния здоровья, социального функционирования и физического компонента здоровья пациенты с избыточной массой тела и ожирением также имели более низкий уровень, однако различия не являлись статистически значимыми. Результаты оценки качества жизни представлены в табл. 4.

При оценке пищевых привычек установлено, что больные с СРК с ИМТ $\geq$ 25 кг/м² расходуют более существенную долю своих ежемесячных доходов на покупку продуктов питания, чем пациенты с нормальной массой тела (33,74 $\pm$ 10,34% против 28,90 $\pm$ 10,27%, $p=0,02$, U-тест Манна–Уитни).

Пищевой режим пациентов с СРК характеризуется преобладанием 2-разового и 3-разового питания. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением 4-разовый режим питания оказался более характерным: 10 (20,0%) человек против 2 (4,0%) человек ($\chi^2=144,0, p<0,01$, критерий Пирсона). Трехразовый режим питания значимо чаще распространен среди больных с СРК с нормальной массой

Рис. 1. Уровень качества жизни больных с СРК, установленный с помощью специфического опросника IBS-QoL.



тела: 17 (34,0%) человек против 24 (48,0%) человек ($\chi^2=9,18, p=0,01$, критерий Пирсона). Двухразовое питание распространено в равной степени: 22 (44,0%) и 21 (42,0%) человек ($\chi^2=0,21, p<0,89$, критерий Пирсона). О питании 1 раз в сутки заявили 2 пациента, оба из них имели ИМТ более 25 кг/м². О питании 5 раз в сутки заявили 1 пациент из основной группы и 1 пациент из группы сравнения.

На вопрос о частом переедании утвердительный ответ дали 35 (70%) пациентов с СРК и избыточной массой тела или ожирением и 20 (40%) больных с нормальной массой тела ($\chi^2=50,62$, $p<0,01$, критерий Пирсона). Доля участников, принимающих пищу в одно и то же время, не различалась: 15 (30,0%) человек против 12 (24,0%) человек ($\chi^2=3,37$, $p=0,18$, критерий Пирсона). Об ограничении времени приема пищи участники исследования заявляли с сопоставимой частотой: 26 (52,0%) человек против 31 (62,0%) человека ($\chi^2=3,63$, $p=0,16$, критерий Пирсона). При этом о соблюдении диеты больные с СРК с избыточной массой тела и ожирением сообщали значимо реже, чем пациенты с нормальной массой тела: 15 (30,0%) человек против 22 (44,0%) человек ($\chi^2=10,02$, $p=0,01$, критерий Пирсона).

Участникам исследования предложено выстроить в порядке убывания наиболее важные факторы, влияющие на выбор продукта питания. Установлено, что при выборе продуктов питания пациенты с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением, в большей степени руководствуются своими вкусовыми привычками ($p=0,01$, U-тест Манна-Уитни) и в меньшей степени информацией о пищевой ценности продукта ($p=0,01$, U-тест Манна-Уитни). Влияние качества продуктов, знаний о полезности продуктов и советы специалиста (врача) на выбор продуктов питания в группах существенно не различаются (во всех случаях $p>0,05$, U-тест Манна-Уитни).

О наличии пристрастия к жирной пище заявили 3 (6,0%) пациента с избыточной массой тела или ожирением и 1 (2,0%) больной с нормальной массой тела ($\chi^2=18,0$, $p=0,01$, критерий Пирсона). Пристрастие к острой пище выявлялось в равной степени в обеих группах: 17 (34,0%) человек против 18 (36,0%) человек ($\chi^2=0,25$, $p=0,88$, критерий Пирсона). Тягу к мясной пище отметили по 3 (6%) человека в каждой группе. Пристрастие к соленой пище для больных с избыточной массой тела или ожирением оказалось менее характерным, чем для лиц с нормальной массой тела: 7 (14,0%) человек против 16 (32,0%) человек ($\chi^2=22,78$, $p<0,01$, критерий Пирсона). О тяге к сладкому заявили 37 (74,0%) человек с избыточной массой тела или ожирением и 29 (58,0%) пациентов, страдающих СРК, с нормальной массой тела ($\chi^2=9,93$, $p<0,01$, критерий Пирсона). Пристрастие к мучной пище также оказалось более характерным для больных с СРК с ИМТ ≥ 25 кг/м², чем для пациентов с нормальной массой тела: 14 (28,0%) человек против 10 (20,0%) человек ($\chi^2=7,20$, $p=0,02$, критерий Пирсона). Больные с избыточной массой тела и ожирением задекларировали значимо более высокий уровень потребления фруктов (104,9 $\pm$ 76,26 г/сут против 76,67 $\pm$ 53,16 г/сут, $p=0,04$, U-тест Манна-Уитни). Потребление овощей статистически значимо не различалось (166,25 $\pm$ 90,99 г/сут против 172,0 $\pm$ 102,91 г/сут, $p=0,70$, U-тест Манна-Уитни).

Удовлетворенность разнообразием потребляемых продуктов питания у больных с СРК с ИМТ ≥ 25 кг/м² (52,60 $\pm$ 15,88 балла) и с ИМТ < 25 кг/м² (50,80 $\pm$ 15,09 балла) не имела значимых различий ($p=0,66$, U-тест Манна-Уитни). Удовлетворенность объемом потребляемой пищи в сутки у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² (68,4 $\pm$ 14,90 балла) и с ИМТ < 25 кг/м² (66,80 $\pm$ 18,0 балла) также значимо не различалась ($p=0,68$, U-тест Манна-Уитни).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало наличие клинических особенностей течения СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела. Авторы полагают, что выявление и описание особенностей течения СРК у данной когорты больных может являться основой для уточнения врачебных рекомендаций по ведению таких больных. Больные с СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризуются более тяжелым течением заболевания и большей выраженностью

синдрома абдоминальной боли, при этом более высокий ИМТ в исследуемой когорте выявляется у больных, страдающих тяжелым течением СРК. Для лиц с СРК и ИМТ ≥ 25 кг/м² менее характерно формирование варианта СРК-Д и более характерен вариант нарушения стула СРК-С, при этом, несмотря на отсутствие значимых различий встречаемости СРК-3, такие больные декларируют большую выраженность констипационного синдрома, чем пациенты с нормальной массой тела. В литературе представлены противоречивые данные о преобладающем типе нарушения стула у больных с СРК с избыточной массой тела и ожирением. Так, в исследовании с участием 113 пациентов с СРК отмечена связь избыточной массы тела и ожирения с подтипом СРК-С [6]. Однако в исследовании с участием 120 больных с морбидным ожирением, подтип СРК-С выявлен у менее 1% больных, СРК-Д и СРК-3 у 5 и 6% соответственно [5].

Для больных с СРК с избыточной массой тела и ожирением характерна более высокая распространенность клинически выраженной тревоги и депрессии, что в свою очередь приводит к изменению моторики кишечника, влияет на висцеральную гиперчувствительность посредством модификации микробиоты кишки, пищевых привычек, нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вегетативной нервной системы, эндокринной и иммунной системы [9, 17–19]. При этом уровень специфической тревоги коррелирует с ИМТ в группе больных с избыточной массой тела и ожирением, что может свидетельствовать о наличии общих механизмов формирования психологических расстройств и накопления жировой ткани у таких пациентов.

Оценка результатов опроса с использованием неспецифического опросника оценки качества жизни SF-36 продемонстрировала большее снижение физической активности и повседневной ролевой деятельности пациента, связанное с болевым синдромом и физическим состоянием. Ухудшение эмоционального состояния и утомление больного более существенно ограничивает выполнение повседневной работы у пациентов с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением. При оценке с помощью специфического опросника IBS-QoL больные с СРК с избыточной массой тела и ожирением также характеризуются более низким качеством жизни.

При выборе продуктов питания больные с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением, в большей степени руководствуются своими вкусовыми привычками и меньше внимания уделяют информации о пищевой ценности продуктов. При этом пациенты осознают потребление избыточного объема пищи и чаще заявляют о несоблюдении диеты, что является фактором не только дальнейшего увеличения массы тела, но также повышает риски возникновения и большую тяжесть симптомов СРК. Кроме того, больные с СРК с ИМТ ≥ 25 кг/м² отмечают большую трату своих ежемесячных доходов на приобретение продуктов питания, что может быть связано с более высоким аппетитом, низкой мотивацией и недостаточной приверженностью модификации рациона питания.

Потребление большего объема фруктов больными с СРК с избыточной массой тела и ожирением приводит к большому поступлению фруктозы, что является одним из факторов развития и прогрессирования ожирения. Кроме того, потребление ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP), содержащихся во фруктах, в большем объеме является триггерным фактором возникновения симптомов СРК [18]. Более высокая тяга к жирному, сладкому и мучному у больных с СРК и ИМТ ≥ 25 кг/м² способствует дальнейшему набору массы тела и усугублению течения СРК, в связи с чем ограничение сладкого и мучного может быть отдельным пунктом в рекомендациях врача по модификации питания таких пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу наличия клинических особенностей течения заболевания и

пищевых предпочтений у лиц с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. Исходя из полученных результатов, авторы считают, что имеется потребность в дальнейшем исследовании патогенетических механизмов, оказывающих влияние на клиническое течение заболевания и пищевые предпочтения в исследуемой когорте.

Заключение

Больные с СРК, имеющие избыточную массу тела или ожирение, характеризуются более тяжелым течением заболевания и более выраженным синдромом абдоминальной боли, а тяжелое течение СРК в данной группе больных ассоциировано с более высоким ИМТ; более частым формированием смешанного варианта нарушения стула и склонностью к запорам; более высоким аппетитом и повышенным потреблением сладкого, жирного и мучного; более распространенной клинически выраженной тревогой и депрессией; более низким уровнем качества жизни.

Требуются исследования, позволяющие выделить связь клинических особенностей течения СРК и пищевых предпочтений у лиц с избыточной массой тела и ожирением с ведущими патогенетическими механизмами. Дальнейшие исследования, по мнению авторов, могут выявить потребность в коррекции существующих стандартных схем ведения пациентов с СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №2 от 01.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Omsk State Medical University (protocol №2, 01.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and

- Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
2. Aasbrenn M, Hogestøl I, Eribe I, et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC Obes*. 2017;4:22. DOI:10.1186/s40608-017-0159-z
3. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut*. 2005;54(10):1377-83. DOI:10.1136/gut.2004.057497
4. Svedberg P, Johansson S, Wallander MA, et al. Extra-intestinal manifestations associated with irritable bowel syndrome: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):975-83. DOI:10.1046/j.1365-2036.2002.01254.x
5. Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, et al. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(3):403-10. DOI:10.1007/s11695-011-0396-z
6. Kibune Nagasako C, Garcia Montes C, Silva Lorena SL, Mesquita MA. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(2):59-64. DOI:10.17235/reed.2015.3979/2015
7. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Роль адипокинов в регуляции моторной активности толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский алфавит*. 2021;35:48-51 [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Role of adipokines in regulation of colonic motor activity in overweight and obese individuals. *Medical alphabet*. 2021;35:48-51 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-35-48-51
8. Pugliese G, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? *Hormones (Athens)*. 2019;18(4):395-9. DOI:10.1007/s42000-019-00113-9
9. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):50-6 [Fedorin MM, Gaus OV, Livzan MA, Sukhanova SA. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):50-6 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56
10. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(2):52-60 [Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Russian journal of evidence-based gastroenterology*. 2021;10(2):52-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211002152
11. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
12. Labus JS, Mayer EA, Chang L, et al. The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med*. 2007;69(1):89-98. DOI:10.1097/PSY.0b013e31802e2f24
13. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):999-1007. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x
14. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305(6846):160-4. DOI:10.1136/bmj.305.6846.160
15. Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В., и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: методические рекомендации. Омск, 2004; с. 52 [Erofeev YuV, Bokdireva MS, Turchaninov DV, et al. Organizatsiya i metodika provedeniya sotsiologicheskikh issledovaniy zdorov'ya sel'skogo naseleniya dlya informatcionnogo obespecheniya sistemi sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa: Metodicheskie Rekomendatscii. Omsk, 2004; p. 52 (in Russian)].
16. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.031
17. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(3):761-5. DOI:10.1053/j.gastro.2011.01.032
18. Суханова С.А., Тимакова А.Ю., Ливзан М.А., и др. Приверженность лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника: состояние вопроса. *Профилактическая медицина*. 2021;24(8):101-8 [Sukhanova SA, Timakova AY, Livzan MA, et al. Adherence to treatment of patients with irritable bowel syndrome: state of the issue. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(8):101-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202124081101
19. Singh P, Agnihotri A, Pathak MK, et al. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(3):324-31. DOI:10.5056/jnm.2012.18.3.324

Статья поступила в редакцию /

The article received: 20.06.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:
26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Профилактика и лечение отдельных желудочно-кишечных осложнений после бариатрической хирургии

Т.А. Ильчишина^{✉1}, Ю.А. Кучерявый², Т.Н. Свиридова^{3,4}

¹ООО «СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Россия;

²АО «Ильинская больница», Глухово, Россия;

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁴ООО «Клиника "Город Здоровья"», Воронеж, Россия

Аннотация

Во всем мире процент людей, страдающих избыточной массой тела, растет каждый год, а врачи говорят об эпидемии ожирения. В настоящее время наблюдается глобальное увеличение количества процедур бариатрической хирургии как единственного эффективного подхода при патологически высоком весе. Однако с расширением показаний к бариатрической хирургии и ростом количества проводимых вмешательств по поводу ожирения закономерно увеличивается количество публикаций о периоперационных, послеоперационных и поздних осложнениях операций.

Ключевые слова: ожирение, бариатрическая хирургия, ингибиторы протонной помпы, урсодезоксихолевая кислота, синдром избыточного бактериального роста, панкреатическая недостаточность

Для цитирования: Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А., Свиридова Т.Н. Профилактика и лечение отдельных желудочно-кишечных осложнений после бариатрической хирургии. Consilium Medicum. 2022;24(5):312–316. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201731

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Prevention and treatment of some gastrointestinal complications after bariatric surgery: A review

Tatiana A. Ilchishina^{✉1}, Yury A. Kucheryavyy², Tatiana N. Sviridova^{3,4}

¹SM-Clinic, Saint Petersburg, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Russia;

³Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁴Clinic "City of Health", Voronezh, Russia

Abstract

Globally, the incidence of overweight is increasing every year, and doctors around the world are talking about an epidemic of obesity. There has been a significant increase in bariatric surgery procedures as the only effective approach for morbid obesity. However, as the indications for bariatric surgery expand and the number of procedures increases, the number of publications on perioperative, postoperative, and late complications of surgery naturally increases.

Keywords: obesity, bariatric surgery, proton pump inhibitors, ursodeoxycholic acid, bacterial overgrowth syndrome, pancreatic insufficiency

For citation: Ilchishina TA, Kucheryavyy YuA, Sviridova TN. Prevention and treatment of some gastrointestinal complications after bariatric surgery: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):312–316. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201731

Введение

В современном мире ожирение является глобальной проблемой масштаба эпидемии. По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространенность этого заболевания во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин, причем в отдельных государствах показатель будет гораздо выше. Уже сегодня ожирение встречается практически у каждого 3-го гражданина России, и наша страна наряду с США, Китаем, Бразилией и Индией входит в топ-5 стран, на которые приходится 1/3 всех случаев ожирения в мире [1].

Ожирение является хорошо известным фактором риска многих патологических состояний, включая заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. К сожалению, диетические и поведенческие модификации, физические упражнения и фармакотерапия имеют относительно плохие долгосрочные результаты. Бариатрическая хирургия, хотя и относится к радикальным методам, в настоящее время кажется единственным эффективным способом достижения долгосрочной стойкой потери веса с улучшением или разрешением сопутствующих состояний.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Ильчишина Татьяна Алексеевна** – канд. мед. наук, вед. гастроэнтеролог ООО «СМ-Клиника». E-mail: ita17@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2327-5248

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, вед. гастроэнтеролог АО «Ильинская больница». E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Свиридова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», вед. гастроэнтеролог Центра семейной медицины «Олимп здоровья» ООО «Клиника "Город Здоровья"». E-mail: tatoshha033@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7701-2112

[✉]**Tatiana A. Ilchishina** – Cand. Sci. (Med.), SM-Clinic. E-mail: ita17@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2327-5248

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Tatiana N. Sviridova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University, Clinic "City of Health". E-mail: tatoshha033@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7701-2112

Согласно последним национальным клиническим рекомендациям по ожирению, утвержденным Минздравом России в 2020 г., хирургическое лечение следует предложить пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет в случае неэффективности ранее проведенных консервативных мероприятий при индексе массы тела больше 40 кг/м² (независимо от сопутствующих заболеваний) и индексе массы тела больше 35 кг/м² (при наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела) [2].

Параллельно с расширением показаний к бариатрической хирургии и ростом количества проводимых вмешательств по поводу ожирения закономерно увеличивается количество публикаций о периоперационных, послеоперационных и поздних осложнениях операций. Важно понимать, что бариатрическая хирургия является всего лишь этапом в лечении ожирения. Успех конечного результата всего на 30% обусловлен хирургическим вмешательством, а большая часть проблем в ближайшем и отдаленном периоде зависит от ведения пациента и соблюдения им всех полученных рекомендаций [3]. Наблюдение должно осуществляться мультидисциплинарной командой и включать не только контроль над снижением веса, диетические рекомендации, модификацию поведения, но и фармакологическую поддержку. С учетом того, что пищеварительный тракт является непосредственной мишенью бариатрических процедур, а также с учетом существования значительной связи между ожирением и широким спектром желудочно-кишечных заболеваний гастроэнтерологи все больше вовлекаются в уход за пациентами с ожирением. В рамках данной статьи мы рассмотрим профилактику и лечение отдельных желудочно-кишечных осложнений после бариатрической хирургии.

Профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы

Основная цель данной профилактики – минимизировать риски образования краевой язвы и симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. Скандинавский регистр хирургии ожирения, насчитывающий более 37 тыс. пациентов, показывает, что общая частота кислотозависимых осложнений составляет примерно 8% и включает краевую язву, стеноз и перфорацию гастроеюнального анастомоза [4]. Многофакторный анализ показал, что риск краевой язвы в течение 1-го года после операции увеличивается при диабете (отношение шансов – ОШ 1,75 [1,14–2,67]), диспепсии (ОШ 1,71 [1,06–2,75]), курении (ОШ 2,59 [1,77–3,78]), большей длине сшивания желудочного мешка (ОШ 2,19 [1,53–3,25]), более длительном времени операции (ОШ 1,67 [1,11–2,51]), плохой потере веса (ОШ 1,50 [1,04–2,15]). Пожилой возраст также повышает риск развития стриктур более чем в 2 раза.

Несмотря на то что многие бариатрические центры используют профилактику ингибиторов протонной помпы (ИПП) после операции, нет единого мнения или рекомендации по дозировке или длительности лечения. В обновленном руководстве Общества по ускоренному восстановлению после операции, представляющем собой консенсус в отношении оптимального периоперационного ухода в бариатрической хирургии (fast-track surgery), указано, что профилактику ИПП следует рассматривать в течение как минимум 30 дней после операции обходного желудочного анастомоза по Ру (уровень доказательств умеренный, степень рекомендации сильная) [5]. В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать профилактику ИПП при слив-резекции, но, учитывая большое число пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после этой процедуры, ее можно рассматривать в течение как минимум 30 дней после операции (уровень доказательств очень низкий, степень рекомендации слабая).

Если у пациента наблюдаются стойкие симптомы рефлюкса, ИПП можно использовать в течение 6–12 мес согласно текущим гайдлайнам по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6, 7]. С 2019 г. принято положение, согласно которому при гастроэзофагеальном рефлюксе *de novo* и тяжелых симптомах после рукавной гастрэктомии при отказе пациента применять длительную медикаментозную терапию следует рассмотреть вопрос о переводе на обходной желудочный анастомоз по Ру [8].

При язвах анастомозов после бариатрических процедур профилактическую терапию ингибиторами протонной помпы следует рассматривать на срок от 90 дней до 1 года в зависимости от риска. При выявлении *Helicobacter pylori* может быть использована эрадикационная терапия, включающая антибиотики, препараты висмута и ИПП [8].

Признавая слабую доказательную базу постоперационного применения ИПП, большинство руководств отмечают, что профилактическое использование ИПП безопасно и не требует значительных затрат. После операции обходного желудочного анастомоза из-за снижения абсорбции препарата могут быть назначены более высокие дозы, чем стандартные [9], а также рассматривается вариант раскрытия капсул [10].

Профилактическое применение урсодезоксихолевой кислоты

По результатам 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших в общей сложности 616 пациентов, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в послеоперационном периоде у пациентов без камней в желчном пузыре на момент операции способствовала значительному снижению послеоперационного камнеобразования [5]. Хотя оптимальная доза остается спорной, исследования показывают, что 500–600 мг может быть достаточно. Результаты дополнительно подкрепляются метаанализом 3 исследований желудочного шунтирования по Ру и 3 исследований рукавной гастропластики, показывающих пользу УДХК для послеоперационной профилактики [11], а также рекомендацией Европейского общества по изучению болезней печени о профилактическом приеме как минимум 500 мг УДХК перед сном до стабилизации веса [12].

Приблизительно у 8–15% пациентов, перенесших бариатрическую операцию, в течение 24 мес после нее развивается симптоматическая желчнокаменная болезнь. В исследовании UPGRADE (n=985) оценивали эффективность 900 мг УДХК, принимаемой в течение 6 мес, по сравнению с плацебо для профилактики симптоматической желчнокаменной болезни после бариатрической хирургии. У пациентов без камней в желчном пузыре до операции шунтирования по Ру лечение УДХК уменьшало возникновение симптоматической желчнокаменной болезни по сравнению с плацебо. Подгруппа пациентов, перенесших рукавную резекцию, оказалась слишком малой, чтобы сделать четкие выводы. Серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, не было. Нежелательные явления были редки и не отличались в группе УДХК и плацебо [13].

Лечение синдрома избыточного бактериального роста

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке является распространенным побочным эффектом после шунтирующих операций и может быть причиной хронической диареи, боли в животе, тошноты, рвоты, вздутия и тяжелого синдрома мальабсорбции [14]. В настоящее время не существует стандартизированного протокола для оценки СИБР у пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство, а данные, изучающие распространенность и последствия данного синдрома после операций, ограничены. Существующие работы говорят о 40–83%

распространенности СИБР, однако большинству опубликованных исследований не хватает стандартизации [15].

Диагностика СИБР у бариатрических пациентов особенно сложна, потому что жалобы в целом соответствуют симптомам, возникающим после бариатрических операций, а водородные дыхательные тесты могут вводить в заблуждение из-за ложноположительных результатов как следствие анатомических изменений с более быстрым транзитом по тонкой кишке. СИБР можно заподозрить в тех случаях, когда дефицит витаминов или потеря веса кажутся выходящими за пределы нормы, а другие диагнозы исключены. Нехарактерное сочетание низкого уровня тиамина в сыворотке и высокого уровня фолиевой кислоты также может указывать на СИБР [16]. В ряде случаев данный синдром может проявляться более выраженными симптомами со значительной потерей массы тела, сопровождающейся астенией, алопецией, отеками и гипоальбуминемией. Клиническая осведомленность о СИБР как о потенциальной причине стойкого дефицита витаминов и недостаточности общего белка у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, может направить лечение в сторону антибактериальной терапии и предотвратить развитие серьезных осложнений, таких как энцефалопатия Вернике.

«Золотым стандартом» лечения является антибиотикотерапия, однако выбор схемы и продолжительность лечения остаются спорными. Эмпирически в клинической практике используют амоксициллин + клавулановую кислоту, ципрофлоксацин, доксициклин, рифаксимин, клотетрациклин и метронидазол, хотя исследования, непосредственно сравнивающие эти режимы, особенно в условиях бариатрической хирургии, немногочисленны. Одно из рандомизированных клинических исследований с участием 142 пациентов с СИБР показало, что рифаксимин в дозе 1200 мг/сут в течение 7 дней превосходил метронидазол в дозе 750 мг/сут в течение 7 дней в отношении положительного результата дыхательного теста на глюкозу [17]. В Американских рекомендациях по периоперативному ведению пациентов после бариатрических вмешательств (2019 г.) в качестве терапии выбора рассматривается эмпирическое лечение метронидазолом или рифаксимином в случае подозрения на избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике [8].

Лечение панкреатической недостаточности

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) является частым осложнением после операций на желудке и возникает в 19–48% всех случаев шунтирующих операций. Высокая частота патологии связана с тем, что не только удаление, но и резекция желудка приводит к нарушению высвобождения гастрина, панкреатического полипептида, холецистокинина, а также к синдрому афферентной и эфферентной петли. Это приводит к ускорению кишечного транзита, а также к колонизации патогенными бактериями верхних отделов ЖКТ при неадекватной стимуляции и плохо синхронизированной секреции ферментов поджелудочной железы. Это состояние известно как постцибальная асинхрония и является одним из причинных факторов ВНПЖ [18].

При шунтирующих операциях ВНПЖ в основном связана с деградацией ферментов поджелудочной железы во время прохождения через билиопанкреатическую петлю, а также с более короткой продолжительностью контакта с проглоченной пищей. Симптомы ВНПЖ часто совпадают с последствиями обходного желудочного анастомоза, что затрудняет диагностику. Стеаторея, потеря массы тела, нарушения пищеварения и мальабсорбции являются патогномоничными симптомами обоих клинических состояний. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что моноклональный тест на фекальную эластазу 1 не всегда надежен для оценки функции поджелудочной железы после бариатрических операций ввиду низкой чувствительности

при легкой и средней степени тяжести ВНПЖ, а также ложноотрицательных результатов в связи с отсутствием активации ферментов в двенадцатиперстной кишке [19].

Лечение основано на пероральной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) поджелудочной железы. Она не влияет на потерю веса и способствует восстановлению микронутриентной недостаточности [20]. Во всем мире разные рекомендации согласуются в отношении значимости ЗФТ для лечения ВНПЖ после операции на желудочно-кишечном тракте. ЗФТ следует назначать сразу же после постановки диагноза ВНПЖ или при высоком клиническом подозрении на него из-за наличия желудочно-кишечных симптомов. Своевременная диагностика и лечение ВНПЖ крайне необходимы, поскольку ЗФТ может способствовать повышению качества жизни, улучшению общего самочувствия и снижению послеоперационной смертности, связанной с мальнутрицией [21].

Рекомендации по дозировке ЗФТ для лечения ВНПЖ, представленные в иностранных гайдлайнах, различаются в диапазоне начальных доз от 25 до 75 тыс. единиц липазы на прием пищи и 10–50 тыс. единиц на перекус. Вводимую дозу ЗФТ следует контролировать и постепенно увеличивать до минимальной эффективной дозы и исчезновения симптомов стеатореи. Тем не менее дефицит питательных веществ может сохраняться, даже если доза ЗФТ достаточно высока для улучшения симптомов, следовательно, дозы ЗФТ должны быть адаптированы для обеспечения нормализации уровней пищевых маркеров, таких как ретинол-связывающий белок, альбумин и преальбумин [21].

Контроль побочных эффектов после бариатрического вмешательства

Демпинг – один из самых частых нежелательных побочных эффектов после бариатрической операции. Его распространенность составляет 75% после операции шунтирования по Ру и 45% после вертикальной рукавной резекции желудка. Определены 2 типа демпинг-синдрома: ранний и поздний. Диагноз ставят на основании опросника Sigstad's scoring system (при сумме баллов больше 7) и/или пероральном тесте на глюкозу. Лечение 1-й линии включает в себя изменение диеты, уменьшение количества быстроусвояемых углеводов и дробление приема пищи. Ко 2-й линии терапии относится октреотид. Лечение целесообразно начинать с доз 50–100 мкг 3 раза в сутки. При хорошей переносимости пациента можно перевести на пролонгированную форму в дозе 20 мг/мес [22].

Другие методы лечения, основанные на менее убедительных научных данных, включают акарбозу (в дозе 100 мг в день), которая эффективна только при позднем демпинг-синдроме и характеризуется плохой переносимостью. В отдельных случаях использовали диазоксид (100–150 мг перед едой) и верапамил (80 мг перед едой) [23]. В рефрактерных случаях должна рассматриваться реверсивная хирургия и полное парентеральное питание. В качестве будущих перспектив лечения демпинг-синдрома рассматриваются антагонисты рецептора глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Синдром короткой кишки возникает примерно у 4% всех пациентов после бариатрической хирургии из-за чрезмерного уменьшения площади всасывающей поверхности кишечника. Данный синдром рассматривается как диагноз исключения, так как не существует достаточно чувствительного или специфичного теста для его диагностики. Начальное лечение состоит из поддерживающих мероприятий в виде энтерального питания. Если возможно, следует попытаться восстановить нормальную анатомию с помощью реверсивной хирургии. В рефрактерных случаях рекомендуется лечение в виде парентерального питания. Синдром короткой кишки, вторичный по отношению к бариатрической хирургии, возникает у 6,4% всех пациентов, получающих

домашнее парентеральное питание в США [24]. На американском рынке представлен тедуглутид (Gattex®, Revestive®), аналог ГПП-2, который действует путем ингибирования дипептидилпептидазы. Этот препарат увеличивает период полураспада ГПП-2 с 20 мин до 2 ч, тем самым способствуя росту слизистой оболочки кишечника, что в анализе данных исследования III фазы снижало потребность в парентеральном питании на 20% [25].

У бариатрических пациентов есть большое количество причин **ослабления стула**. Наиболее частыми являются демпинг-синдром, ваготомия, синдром короткой кишки, мальабсорбция углеводов, белков, желчных солей, изменения микрофлоры, инфекции *Clostridium difficile*, избыточный бактериальный рост, панкреатическая недостаточность, эндокринологические, аддитивные и другие расстройства пищеварения, которые могут быть не связаны с операцией [19]. На частоту и консистенцию стула может оказывать влияние и характер питания (жирная пища способствует усилению перистальтики). Влияние конкретных бариатрических процедур на работу кишечника четко не определено.

В первое время после операции стул может быть 2–4 раза в день и более. Постепенно частота стула уменьшается и приходит к норме 1–2 раза в сутки. При этом консистенция стула также нормализуется. При обильном жидком стуле прежде всего нужно исключить кишечную инфекцию и *C. difficile*. В более легких случаях рекомендована коррекция питания, прием адсорбентов или средств, влияющих на моторику, а также ферментные препараты.

От **запоров** после бариатрической операции страдают более 1/4 пациентов в первые 6 мес наблюдения [26]. Отмечено снижение частоты дефекации на 33% и переход к более твердому стулу по Бристольской шкале стула, что может быть частично связано с повышением постпрандиальных уровней ГПП-1 и пептида-YY, задерживающих кишечный транзит, а также со снижением потребления пищевых волокон. Только 15% пациентов соответствуют европейским рекомендациям по потреблению пищевых волокон для взрослых после операции [27]. Вероятнее всего, это связано с трудностями в получении достаточного количества клетчатки из небольших порций пищи после бариатрических процедур. В ряде случаев запор может быть связан с приемом лекарств, например нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), препаратов железа, витамина D или с недостатком витаминов группы B. В качестве терапии 1-й линии при отсутствии эффекта от приема псилиума рассматриваются осмотические слабительные, например лактулоза или макрогол.

Тактика при аддитивных расстройствах

В большинстве согласительных документов по тактике ведения бариатрических пациентов указано, что все они должны избегать употребления табака. В частности, пациенты, которые курят сигареты, должны бросить курить как можно раньше, предпочтительно за 1 год, но не менее чем за 4–6 нед до бариатрических процедур [5, 8]. Для бариатрической хирургии курение связано с повышенным риском краевых язв, инфекционных и респираторных осложнений. Структурированные интенсивные программы отказа от курения, включая еженедельное консультирование и никотинзаместительную терапию, являются наиболее успешным подходом к длительному отказу от курения и предпочтительнее общих рекомендаций [5]. После операции необходимо регулярно проговаривать с пациентом, что курение может увеличить риск диабета и сердечных заболеваний – патологий, которые мы пытаемся устранить с помощью бариатрической хирургии.

В настоящее время существуют убедительные эмпирические данные, свидетельствующие о том, что лица, перенесшие бариатрическую операцию, подвержены вы-

сокому риску развития проблем с алкоголем, начиная от неумеренного его употребления и заканчивая связанными с этим расстройствами. Обобщить эти данные сложно, так как исследования значительно различаются по дизайну и методологии, размеру выборки, продолжительности наблюдения и типу процедуры. Тем не менее взятые вместе существующие исследования сходятся в ряде важных результатов:

- частота проблем и/или расстройств, связанных с употреблением алкоголя, увеличивается в подгруппе пациентов после бариатрической хирургии;
- это явление чаще возникает после обходного желудочного анастомоза по Ру и слив-резекции, чем после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка;
- в некоторых сообщениях после операции описано снижение употребления алкоголя и/или улучшение или ремиссия алкогольных проблем;
- проблемы с алкоголем становятся все более вероятными по мере того, как увеличивается время после бариатрической операции [28].

Бариатрическая хирургия вызывает заметные изменения в реакции на употребление алкоголя, проявляющиеся в более быстро наступающем и высоком пике концентрации алкоголя в крови, сниженной субъективной реакции на его седативное действие и изменениях в центрах вознаграждения мозга [29–31]. Негативный прогноз в отношении прогрессирования хронических заболеваний печени с большей вероятностью реализуется у женщин. Так, ретроспективный обсервационный анализ около 400 тыс. взрослых с ожирением (средний возраст 44,1 года, 61% женщин) показал, что именно у лиц женского пола бариатрическая хирургия связана с потенциально повышенным долгосрочным риском алкогольного цирроза (отношение рисков 2,1, 95% доверительный интервал 1,79–2,41) [32].

В то же время предикторами проблемного употребления алкоголя после бариатрической операции являются мужской пол, более молодой возраст, курение, регулярное употребление алкоголя, дооперационное расстройство, связанное с употреблением алкоголя, более низкая социальная поддержка и низкое чувство принадлежности. Отдельные работы показали, что предикторы могут различаться в зависимости от типа хирургического вмешательства. Например, в исследовании N. Ibrahim (2019 г.) более высокий доход увеличивал вероятность развития расстройств, связанных с употреблением алкоголя, через 2 года после операции шунтирования по Ру, но не после операции рукавной резекции [29].

В настоящее время постулируется, что после желудочного анастомоза по Ру и рукавной гастропластики группы высокого риска должны отказаться от употребления алкоголя из-за нарушения его метаболизма и риска послеоперационного расстройства, связанного с его употреблением [8].

Применение НПВП

По возможности следует избегать приема НПВП после бариатрических процедур, поскольку они (и в меньшей степени стероиды) способствуют развитию изъязвлений анастомозов, перфораций и несостоятельности. Если использование НПВП неизбежно, то можно рассмотреть возможность использования ИПП [8].

К сожалению, рандомизированное клиническое исследование показало, что дополнительное письменное информирование пациентов и их врачей общей практики о рисках использования НПВП после бариатрической хирургии не является эффективной мерой для снижения использования НПВП и увеличения применения ИПП [33].

Несмотря на имеющуюся политику ограничения применения НПВП у бариатрических пациентов, наблюдается высокая частота использования (65%) данных препаратов. При этом

40% респондентов сообщили, что они употребляли НПВП более 1 раза в неделю. Однако за 3 года наблюдения авторы не смогли выявить ни одного случая НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений, что требует дальнейшей оценки безопасности стратегий обезболивания [34].

Помимо рассмотренных гастроэнтерологических аспектов послеоперационного ведения бариатрических пациентов существует целый ряд проблем (например, нюансы тестирования на *H. pylori* у оперированных пациентов, лекарственный гепатит, активность неалкогольной жировой болезни печени на фоне похудения и так далее), которые мы планируем рассмотреть в наших дальнейших публикациях.

Заключение

В настоящее время мы наблюдаем глобальное увеличение количества процедур бариатрической хирургии как единственного эффективного подхода при патологически высоком весе. Немаловажным аспектом в отношении бариатрических вмешательств является наблюдение за пациентами после хирургического лечения. Ожирение ассоциировано не только с эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с широким спектром гастроэнтерологической патологии. Данная коморбидность, а также возможное усиление интенсивности имеющихся предоперационных гастроинтестинальных нарушений, а в ряде случаев и возникновение патологии желудочно-кишечного тракта *de novo* обуславливают важную роль гастроэнтеролога в мультидисциплинарной команде, курирующей пациента после бариатрической операции.

Углубление знаний в области профилактики и лечения основных желудочно-кишечных осложнений у пациентов после бариатрической хирургии позволит врачам терапевтических специальностей оптимизировать подходы к ведению пациентов, обеспечит высокое качество жизни этой категории больных и сможет рассматриваться как важная составляющая повышения эффективности данного метода лечения.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96-105 [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105 (in Russian)]. DOI:10.14341/ommet12809
- Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Клинические рекомендации 2022. Ожирение. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2/ Ссылка активна на 13.06.2022 [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov, Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov. Klinicheskie rekomendatsii 2022. Ozhirenie. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2/ Accessed: 13.06.2022 (in Russian)].
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России; ООО «Силиция-

- Полиграф», 2021, с. 174 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Ozhirenie: otsenka i taktika vedenia patsientov. Kollektivnaia monografiia. Moscow: FGBU NMITs TPM Minzdrava Rossii; Silitsiya-Poligraf, 2021, p. 174 (in Russian)].
- Wennerlund J, Gunnarsson U, Strigård K, Sundbom M. Acid-related complications after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: risk factors and impact of proton pump inhibitors. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(5):620-5. DOI:10.1016/j.soard.2020.01.005
- Stenberg E, dos Reis Falcão LF, O'Kane M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg*. 2022;46:729-51. DOI:10.1007/s00268-021-06394-9
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. DOI:10.14309/ajg.0000000000001538
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology, the obesity society, american society for metabolic & bariatric surgery, obesity medicine association, and american society of anesthesiologists – executive summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346-59. DOI:10.4158/GI-2019-0406
- Collares-Pelizaro RVA, Santos JS, Nonino CB, et al. Omeprazole Absorption and Fasting Gastrinemia After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2017;27(9):2303-7. DOI:10.1007/s11695-017-2672-z
- Schulman AR, Chan WW, Devery A, et al. Opened Proton Pump Inhibitor Capsules Reduce Time to Healing Compared With Intact Capsules for Marginal Ulceration Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):494-500.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2016.10.015
- Magoulitis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021-30. DOI:10.1007/s11695-017-2924-y
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146-81. DOI:10.1016/j.jhep.2016.03.005
- Haal S, Guman MSS, Boerlage TCC, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):993-1001. DOI:10.1016/s2468-1253(21)00301-0
- Dolan RD, Baker J, Harer K, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Presentation in Patients with Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2021;31(2):564-9. DOI:10.1007/s11695-020-05032-y
- Kaniel O, Sherf-Dagan S, Szold A, et al. The Effects of One Anastomosis Gastric Bypass Surgery on the Gastrointestinal Tract. *Nutrients*. 2022;14(2):304. DOI:10.3390/nu14020304
- Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. *Nutr Res*. 2008;28(5):293-8. DOI:10.1016/j.nutres.2008.03.002
- Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):111-6.
- Vujasinovic M, Valente R, Thorrell A, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency after Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2017;9(11):1241. DOI:10.3390/nu9111241
- Brunet E, Caixas A, Puig V. Review of the management of diarrhea syndrome after a bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(6):401-7. DOI:10.1016/j.endinu.2019.09.013
- Ozmen MM, Gundogdu E, Guldogan CE, Ozmen F. The Effect of Bariatric Surgery on Exocrine Pancreatic Function. *Obes Surg*. 2021;31(2):580-7. DOI:10.1007/s11695-020-04950-1
- Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Laver P, Lerch MM. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis*. 2020;38(1):53-68. DOI:10.1159/000501675
- Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(8):448-66. DOI:10.1038/s41574-020-0357-5
- Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, et al. Postprandial hypoglycemia after bariatric surgery pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg*. 2008;18(12):1618-21. DOI:10.1007/s11695-008-9569-9
- Mundi MS, Vallumsetta N, Davidson JB, et al. Use of home parenteral nutrition in post-bariatric surgery-related malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(7):1119-24. DOI:10.1177/0148607116649222
- Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, et al. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology*. 2018;154(4):874-85. DOI:10.1053/j.gastro.2017.11.023
- Afshar S, Kelly SB, Seymour K, et al. The Effects of Bariatric Procedures on Bowel Habit. *Obes Surg*. 2016;26(10):2348-54. DOI:10.1007/s11695-016-2100-9
- Scientific Advisory Committee on Nutrition. Carbohydrates and Health Report. 2015. Available at https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/445503/SACN_Carbohydrates_and_Health.pdf. Accessed: 13.06.2022.
- Ivezaj V, Benoit SC, Davis J, et al. Changes in Alcohol Use after Metabolic and Bariatric Surgery: Predictors and Mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(9):85. DOI:10.1007/s11920-019-1070-8
- Ibrahim N, Alameddine M, Brennan J, et al. New onset alcohol use disorder following bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2019;33(8):2521-30. DOI:10.1007/s00464-018-6545-x
- Mellingier JL, Shedden K, Winder GS, et al. Bariatric surgery and the risk of alcohol-related cirrhosis and alcohol misuse. *Liver Int*. 2021;41(5):1012-19. DOI:10.1111/liv.14805
- Acevedo MB, Eagon JC, Bartholow BD, et al. Sleeve gastrectomy surgery: when 2 alcoholic drinks are converted to 4. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(3):277-83. DOI:10.1016/j.soard.2017.11.010
- Acevedo MB, Teran-Garcia M, Buchholz KK, et al. Alcohol sensitivity in women after undergoing bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(4):536-44. DOI:10.1016/j.soard.2020.01.014
- Yska JP, Gertsen S, Flapper G, et al. NSAID Use after Bariatric Surgery: a Randomized Controlled Intervention Study. *Obes Surg*. 2016;26(12):2880-5. DOI:10.1007/s11695-016-2218-9
- Begian A, Samaan JS, Hawley L, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(3):484-8. DOI:10.1016/j.soard.2020.11.016

Статья поступила в редакцию /

The article received: 22.06.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

26.09.2022



OMNIDOCOR.U

Адипсин – подводя масштабные итоги

В.В. Салухов[✉], Я.Р. Лопатин, А.А. Минаков

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

Аннотация

Адипсин – один из первых открытых адипокинов, гормонов, продуцируемых жировой тканью. Адипсин выполняет функцию регулятора углеводного и липидного обмена и участвует в адаптации метаболизма под реальные потребности организма, являясь мощным стимулятором анаболических процессов. Характерная особенность адипсина заключается в том, что он одновременно является и фактором комплемента D, необходимым для нормального функционирования альтернативного пути активации системы комплемента. Благодаря этому адипсин представлен в организме связующим звеном между энергетическим блоком эндокринной системы и гуморальным блоком иммунной системы. Адипсин известен как регулятор функции β -клеток поджелудочной железы, стимулятор липогенеза, модулятор процессов воспаления. В последнее время появились работы, указывающие на влияние адипсина на микробиоту, а также его роль в неалкогольной жировой болезни печени. В настоящее время существует большое количество публикаций, описывающих биохимическую структуру, функции адипсина, механизмы регуляции его синтеза, а также изменение уровня адипсина при различных патологических состояниях. Описаны также попытки фармакологического воздействия на адипсин с целью модуляции выполняемых им функций или использования в качестве биомаркера для диагностики заболеваний. Тем не менее в настоящее время нет ни одного структурированного обзора, в котором была бы обобщена и систематизирована вся имеющаяся информация об этом адипокине. Именно эту задачу мы и ставим перед собой в данном исследовании. В работе собраны результаты всех доступных исследований по адипсину. В некоторых случаях они несут противоречивый характер, что указывает на необходимость дальнейших изысканий в обнаружении связей между системами организма.

Ключевые слова: ожирение, адипокины, адипсин, фактор комплемента D, воспаление

Для цитирования: Салухов В.В., Лопатин Я.Р., Минаков А.А. Адипсин – подводя масштабные итоги. Consilium Medicum. 2022;24(5):317–323. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201280

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Adipsin – summing up large-scale results: A review

Vladimir V. Salukhov[✉], Yaroslav R. Lopatin, Alexey A. Minakov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Adipsin is one of the first discovered adipokines – hormones produced by adipose tissue. Adipsin performs the function of a regulator of carbohydrate and lipid metabolism and participates in the adaptation of metabolism to the real needs of the body, being a powerful stimulant of anabolic processes. A characteristic feature of adipsin is that it is also a complement factor D, which is necessary for the normal functioning of an alternative pathway of activation of the complement system. Due to this, adipsin is represented in the body as a link between the energy block of the endocrine system and the humoral block of the immune system. Adipsin is known as a regulator of the function of pancreatic beta cells, a stimulator of lipogenesis, a modulator of inflammation processes. Recently, there have been works indicating the effect of adipsin on the microbiota, as well as its role in non-alcoholic fatty liver disease. To date, there are a large number of publications describing the biochemical structure, functions of adipsin, mechanisms of regulation of its synthesis, as well as changes in the level of adipsin in various pathological conditions. Attempts are also described to pharmacologically influence adipsin in order to modulate its functions or use it as a biomarker for the diagnosis of diseases. However, there is currently no structured review that summarizes and systematizes all available information about this adipokine. This is exactly the task we set ourselves in this study. The paper contains the results of all available studies on adipsin. In some cases, they are contradictory in nature, which indicates the need for further research in detecting connections between the body's systems.

Keywords: obesity, adipokines, adipsin, complement factor D, inflammation

For citation: Salukhov VV, Lopatin YaR, Minakov AA. Adipsin – summing up large-scale results: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):317–323. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201280

Введение

Долгое время считалось, что функцией жировой ткани является энергетическое депонирование, проявляющееся аккумуляцией триглицеридов. Однако в настоящее время известно, что помимо этого жировая ткань представляет собой еще и значимый эндокринный орган, секретирующий

гормонально активные вещества – адипокины (адипоцитокины). В настоящее время описано более 600 адипокинов, выделенных из адипоцитов и обладающих эндокринной или паракринной активностью. Адипокины выполняют в организме человека самые разнообразные функции и участвуют в таких процессах, как терморегуляция,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Салухов Владимир Владимирович** – д-р мед. наук, нач. 1-й каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

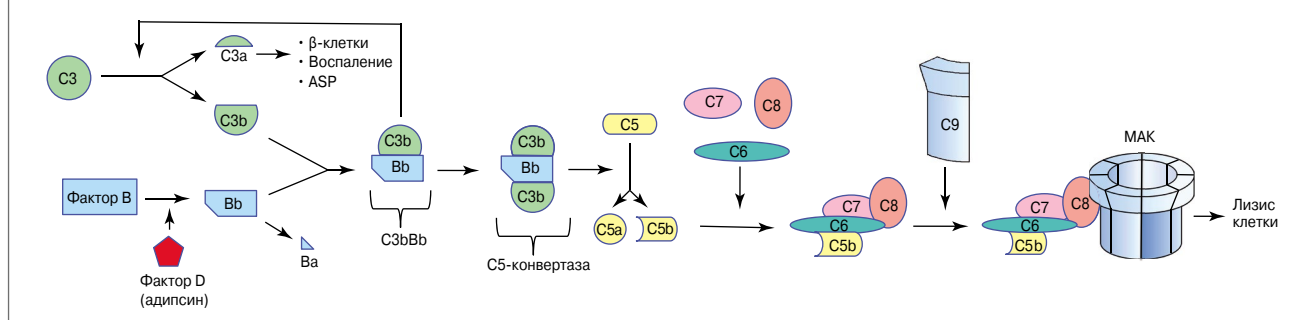
Лопатин Ярослав Романович – курсант 6-го курса 2-го фак-та ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7008-3054

Минаков Алексей Александрович – адъюнкт 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: minakom@mai.ru; ORCID: 0000-0003-1525-3601

[✉]**Vladimir V. Salukhov** – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Yaroslav R. Lopatin – cadet, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-7008-3054

Alexey A. Minakov – adjunct, Kirov Military Medical Academy. E-mail: minakom@mai.ru; ORCID: 0000-0003-1525-3601

Рис. 1. Роль фактора D (адипсина) в альтернативном пути активации системы комплемента.

поддержание нормального функционирования эндотелия и корректной работы иммунной системы, регуляция энергетического, углеводного, липидного обмена и гомеостаза, регуляция пищевого поведения (чувства голода и насыщения), поддержание нормального артериального давления. Существует обширная литература, доказывающая участие некоторых адипокинов в процессах системного воспаления [1, 2].

Одним из адипокинов, вырабатываемых жировой тканью, является адипсин, функции которого до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Адипсин впервые описан в 1985 г. Он синтезируется и секретируется в основном адипоцитами, но небольшие его количества производятся также моноцитами/макрофагами [3] и фибробластами [4]. Кроме того, по данным недавнего исследования, адипсин в небольших количествах секретируется также кишечными эпителиальными клетками Панета [5].

Свойства и функции адипсина

С химической точки зрения адипсин представляет собой белок с молекулярной массой около 28 кДа и свойствами сериновой протеазы. Сейчас известно, что адипсин по своей структуре и функциям является фактором D системы комплемента [6].

Нормальная концентрация адипсина в плазме крови человека составляет $1,05 \pm 0,27$ мкг/мл [7]. Адипсин не подвергается элиминации из плазмы при гемодиализации [8].

Адипсин как фактор системы комплемента (фактор D) непосредственно участвует в поддержании эффективного функционирования как клеточного, так и гуморального компонентов иммунной системы. Фактор D совместно с фактором В непосредственно участвуют в образовании C3-конвертазы, которая расщепляет относительно инертный C3 на C3a и C3b, обеспечивает запуск альтернативного пути, гарантируя до 80–90% активации системы комплемента [9, 10]. Данная стадия является лимитирующей в активации системы комплемента по альтернативному пути, в связи с чем дефицит или отсутствие фактора D приводит к нарушению всего альтернативного пути активации комплемента [11]. Наиболее значимым результатом активации является образование мембраноатакующего комплекса C5–C9, опосредующего лизис бактериальных клеток и поддержание противомикробного иммунитета. Детально схема альтернативного пути активации комплемента с участием адипсина представлена на рис. 1. Стоит отметить, что, по мнению S. Immscher и соавт., способностью расщеплять C3, запуская каскад альтернативного пути активации комплемента без участия адипсина, обладает также калликреин [12]. По данным N. Song и соавт., гиперэкспрессия адипсина увеличивает синтез и количество рецепторов к C3a (C3aR), что приводит к дополнительному усилению эффектов адипсина [13]. Согласно результатам экспериментального исследования для активации адипсина и, соответственно, всего альтернативного пути комплемента необходимо присутствие в плазме белка MASP-3, синтезируемого в печени [14].

Селективное ингибирование адипсина и нокдаун генов, кодирующих его экспрессию, широко применяются в исследованиях для оценки функционирования системы комплемента и роли путей активации комплемента [15]. Согласно мнению многих исследователей за счет этих особенностей фактор D является привлекательной терапевтической мишенью и потенциально полезным биомаркером [16–19].

Регуляция уровня адипсина

Экспрессия адипсина подавляется при повышении концентрации инсулина в эксперименте *in vitro* и *in vivo* [20]. В эксперименте показано, что у крыс уровень экспрессии гена, кодирующего адипсин, повышался во время голодания, а также при искусственно вызванном дефиците инсулина [21]. Напротив, при искусственно вызванном гипергликемическом и гиперинсулинемическом состояниях секреция адипсина была значительно снижена. На основании этих наблюдений мы предполагаем, что уровень секреции адипсина может зависеть от концентрации инсулина, т.е. определяется существование механизма отрицательной обратной связи. Однако, согласно точке зрения B. Lowell и соавт., выработка адипсина адипоцитами повышается при увеличении уровня инсулина или инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [22]. Авторы исследования полагают, что экспрессия гена, кодирующего адипсин, опосредуется активацией рецепторов к инсулину или IGF-1. Согласно результатам другого исследования инсулин повышает секрецию адипсина адипоцитами через стимуляцию активности внутриклеточной фосфолипазы D, которая способствует высвобождению молекул адипсина из везикул комплекса Гольджи [23]. На данный момент не существует убедительных доказательств ни одной из перечисленных гипотез, и вопрос влияния уровня инсулина на продукцию адипсина, а также молекулярный механизм этого влияния остаются не до конца изученными.

По данным K. Ryu и соавт., на секрецию адипсина негативно влияет стресс эндоплазматического ретикулума в адипоцитах, предположительно за счет подавления рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR γ), которые имеют ключевое значение для дифференцировки адипоцитов и продукции адипокинов [24]. Авторы считают, что ингибирование стресса эндоплазматического ретикулума в адипоцитах потенциально может быть использовано в качестве способа лечения и профилактики β -клеточной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом.

В эксперименте B. Spiegelman и соавт. показано, что экспрессия адипсина подавляется глюкокортикоидами [25]. При этом снижение уровня адипсина при введении экзогенного кортикостерона не является вторичным по отношению к ожирению, которое также может вызываться избытком глюкокортикоидов. Уровень экспрессии адипсина также снижается при повышении уровня фактора некроза опухоли.

Имеются данные о положительном влиянии регулярных аэробных физических нагрузок на уровень адипсина [26].

По данным Y. Wang и соавт., у пациентов с дефицитом гормона роста уровень адипсина плазмы крови значительно выше по сравнению с контрольной группой [27].

В исследовании A. Napolitano и соавт. продемонстрировано, что изменения активности симпатической нервной системы не оказывают влияния на экспрессию гена адипсина у мышей [28].

Интерференция: адипсин–адипоциты–инсулин–глюкоза

Адипсин является основным связующим звеном между адипоцитами, ожирением и функцией β -клеток. Одной из главных функций адипсина считается стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на повышение уровня глюкозы. Образованный при этом компонент C3a системы комплемента, взаимодействуя с рецептором C3aR1 на мембране β -клеток островков Лангерганса, блокирует аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы, что вызывает открытие кальциевых мембранных каналов и вход в клетку ионов Ca^{2+} . Вследствие этого повышается концентрация свободного цитозольного Ca^{2+} в клетке, что в совокупности с повышением уровня глюкозы является одним из механизмов, стимулирующих процессы клеточного дыхания в митохондриях, вследствие чего увеличивается потребление кислорода и повышается внутриклеточное содержание аденозинтрифосфата. Вероятно, именно это является одним из механизмов, стимулирующих секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на повышение уровня глюкозы [29]. Комплемент-опосредованное влияние адипсина на функцию β -клеток также косвенно подтверждается тем, что при дефиците C3a существенно повышен риск развития сахарного диабета [13].

Согласно результатам ряда клинических исследований уровень адипсина в плазме крови ниже у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), нарушенной толерантностью к глюкозе или инсулинорезистентностью, чем у здоровых людей. Также известно, что концентрация адипсина находится в обратной зависимости от тощаковой гликемии у пациентов с СД 2 [30, 31]. В соответствии с гипотетической теорией дефицит адипсина у пациентов с СД 2 может быть обусловлен повышенным уровнем интерлейкина-17 [30].

Уровень адипсина положительно коррелирует с холестерином липопротеинов высокой плотности. Одновременно выявлена отрицательная корреляция между уровнями адипсина и свободных жирных кислот, С-реактивным белком, интерлейкином-1 β , соотношением талия/бедро, индексом инсулинорезистентности [32, 33].

Согласно точке зрения N. Gómez-Banou и соавт. существует зависимость между уровнем адипсина сыворотки и вероятностью развития СД 2 в будущем. Так, повышение концентрации адипсина на 0,1 мкг/мл снижает риск развития СД 2 на 29% [31]. Восполнение дефицита адипсина у мышей снижает выраженность гипергликемии и способствует сохранению массы β -клеток путем повышения их выживаемости и поддержания транскрипционной идентичности. Авторы считают, что данный эффект достигается за счет снижения уровня фосфатазы Dusp26 в β -клетках.

По мнению M. Lenz и соавт., наличие взаимосвязи между аэробными физическими нагрузками и повышением продукции адипсина может указывать на то, что адипсин является связующим звеном между балансом триглицеридов и потребностями в энергии [26].

Отдельного внимания заслуживают регуляция синтеза и биологические эффекты адипсина у людей с ожирением. Адипсин играет значительную роль в регуляции липидного обмена за счет участия в функционировании белка, стимулирующего ацетилирование (ASP), который является мощным анаболическим агентом [34]. ASP образуется из C3a, являясь его фрагментом с отщепленным концевым

остатком аргинина C3a-desArg [35]. ASP усиливает аккумуляцию триглицеридов в адипоцитах, снижая их уровень в плазме крови. Кроме того, ASP, по-видимому, является конечной эффекторной молекулой, которая модулирует скорость синтеза триглицеридов в адипоцитах. Нарушение функционирования системы адипсин–ASP потенциально является причиной развития диспротеинемии и играет роль в развитии метаболического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы [35–37].

Уровень экспрессии гена, отвечающего за синтез адипсина, а также уровень адипсина плазмы крови повышены у пациентов с ожирением, независимо от наличия СД [38].

Доказано, что при голодании и дефиците массы тела уровень адипсина снижается, равно как и активность всего альтернативного пути активации комплемента [39].

Корреляция между уровнем адипсина и массой тела может быть обусловлена тем, что вместе с увеличением массы тела растет и масса жировой ткани, которая является главным источником данного адипокина [29]. Однако K. Cianflone и соавт. (2002 г.) доказали, что у лабораторных животных при ожирении отмечается снижение уровня адипсина, но при определении его у людей с ожирением регистрировались либо нормальные значения, либо повышенные [7]. Вероятно, именно длительность ожирения имеет определяющее влияние на концентрацию адипсина в организме. Как считают N. Song и соавт., адипсин является стимулятором адипогенеза за счет повышения синтеза C3a и C3aR [13]. Недостаточность C3aR подавляет адипогенез и ингибирует проадипогенные эффекты адипсина, демонстрируя роль передачи сигналов через C3aR в проадипогенной функции адипсина. Важность C3aR в регуляции адипогенеза подтверждается также исследованием E. Schadt и соавт., в котором продемонстрировано, что у мышей с нарушенным синтезом C3aR наблюдается пониженное накопление жировой ткани по сравнению с контрольной группой, в которую вошли мыши без данного нарушения [40]. Несмотря на адипогенный эффект адипсина, в эксперименте на мышах показано, что его уровень не оказывает влияния на развитие атеросклероза у животных [41]. По данным других исследований, адипсин способствует дифференцировке адипоцитов и накоплению липидов в жировой ткани посредством взаимодействия с PPAR γ , который играет важную роль в регуляции углеводного обмена и чувствительности к инсулину [42, 43]. Активация PPAR γ адипсином увеличивает активность промотора гена, кодирующего адипонектин в адипоцитах, и, как следствие, способствует синтезу адипонектина, выполняющего большое количество различных функций в организме человека, в том числе участвует в регуляции метаболизма [44].

J. Flier и соавт. на основании результатов собственного исследования на мышах выдвинули предположение о том, что измерение уровня циркулирующего адипсина можно использовать как один из тестов для определения возможной причины развития ожирения, в частности для дифференцировки ожирения, обусловленного генетическими нарушениями от алиментарных причин [21]. Для уточнения этой гипотезы требуется проведение дополнительных исследований. Точные молекулярные механизмы взаимного влияния адипсина и жировой ткани в настоящее время остаются неясными, однако, обобщая существующие данные, мы бесспорно выдвигаем предположения об их общих принципах. Так, при возникновении потребности в повышении уровня инсулина возрастает секреция адипсина, одним из эффектов которого является стимуляция пролиферативной активности адипоцитов и накопления триглицеридов в жировой ткани посредством ASP. Более того, высвобожденный C3a также активирует C3aR1 β -клеток, за счет чего повышается секреция инсулина, который также способствует липогенезу. Как следствие, увеличивается

масса жировой ткани соразмерно повышению синтеза адипсина. Схема взаимодействия адипсин–инсулин–жировая ткань представлена на рис. 2.

Уровень экспрессии гена адипсина различается в адипоцитах различной локализации у пациентов с ожирением в зависимости от наличия у них СД. Так, у пациентов с СД наибольшая активность гена адипсина, отвечающего за синтез адипсина, отмечалась в мезентериальной жировой ткани, а также в жировой ткани большого сальника. В свою очередь, у пациентов без каких-либо нарушений углеводного обмена наиболее активная экспрессия гена адипсина отмечена в адипоцитах подкожной жировой клетчатки [32]. G. Tafere и соавт. предполагают, что в будущем адипсин может быть использован как биомаркер для ранней диагностики СД 2 [16].

Адипсин как причина и маркер заболеваний

Адипсин за счет его каталитической активности в процессе активации системы комплемента по альтернативному пути играет значительную роль в образовании анафилатоксинов (C3a и C5a), которые являются сильными провоспалительными медиаторами [9].

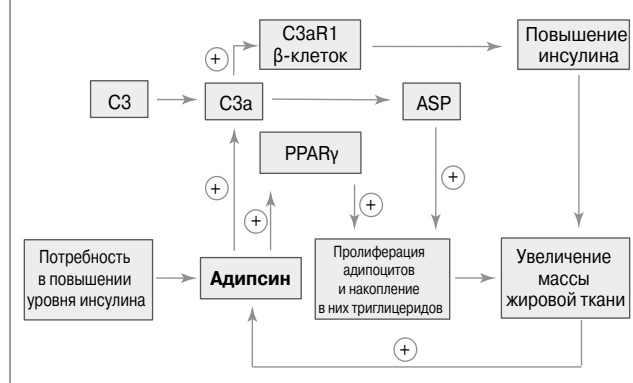
В условиях эксперимента с искусственно индуцированным сепсисом у мышей доказано, что нарушение синтеза фактора комплемента D неизбежно приводит к более быстрому росту патогенной микрофлоры и более раннему развитию полиорганной недостаточности за счет выраженной иммуносупрессии. Темпы роста бактериальной микрофлоры и показатель летальности были выше, чем в группе мышей с «выключенным» синтезом компонента C1q, ответственным за классический путь активации комплемента [45]. Такое влияние системы комплемента на течение сепсиса объясняется тем, что комплемент входит в 1-ю линию противомикробной защиты организма и повышает эффективность как клеточного, так и гуморального иммунитета [9]. Адипсин играет исключительно важную роль в поддержании эффективного функционирования иммунной системы, а его недостаток вызывает развитие иммуносупрессии и, как следствие, повышает летальность при сепсисе.

По данным J. Yu и соавт., применение ингибиторов адипсина у пациентов с SARS-CoV-2 предотвращает накопление C3c и C5b-9 на клетках-мишенях за счет блокирования альтернативного пути активации системы комплемента и, как следствие, уменьшает комплемент-опосредованное повреждение эндотелиальных клеток. Данный подход может быть перспективным с точки зрения патогенетической терапии эндотелиальной дисфункции, в том числе и у пациентов с COVID-19 [46]. Однако стоит оценивать комплексный подход в терапии ингибирования фактора комплемента D с учетом сопутствующей патологии. Данное направление еще подлежит изучению.

Сниженный уровень адипсина ассоциируется с развитием бронхиальной астмы у взрослых [47]. В настоящее время нет четкого объяснения, почему у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается пониженный уровень адипсина плазмы. Авторы исследования предполагают, что экспрессия адипсина может быть ингибирована интерлейкином-17, который определяется в высоких количествах у пациентов с бронхиальной астмой.

Как показали V. Korman и соавт., у пациентов с легочной артериальной гипертензией по причине системного склероза отмечается значительное повышение уровня адипсина [48]. Более того, среди пациентов с системным склерозом легочная артериальная гипертензия была ассоциирована с однонуклеотидным полиморфизмом гена адипсина. Данное наблюдение показывает, что адипсин может быть промежуточным звеном в патогенезе между дисфункцией жировой ткани и развитием легочной артериальной гипертензии у пациентов с системным склерозом.

Рис. 2. Схема взаимного влияния адипсина, инсулина и жировой ткани.



Согласно исследованию S. Leivo-Korpela и соавт. уровень адипсина непосредственно коррелирует со степенью паренхиматозного фиброза, нарушением диффузионной способности легких и воспалительной активностью у людей, подвергшихся воздействию асбеста. Авторы предполагают, что адипсин задействован в патогенезе пневмокониозов, а также может быть использован в дальнейшем в качестве биомаркера для диагностики пневмокониозов [18]. Повышение уровня адипсина плазмы у рабочих, подвергающихся воздействию асбеста, в настоящее время является доказанным [49].

По данным T. Ohtsuki и соавт., уровень адипсина у пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует с частотой повторных госпитализаций и смертностью. Альтернативный путь активации комплемента занимает важное место в повреждении тканей после перенесенной ишемии и реперфузии. Авторы предполагают, что адипсин может использоваться в качестве биомаркера для прогнозирования смертности и повторных госпитализаций у пациентов с ишемической болезнью сердца [17].

В последнее время появляются интересные данные о влиянии адипсина на желудочно-кишечную микрофлору. Согласно H. Qi и соавт. у мышей с дефицитом адипсина наблюдается усиление роста *Escherichia coli* в желудочно-кишечном тракте по сравнению со здоровыми особями, что в свою очередь может вызывать развитие воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Данное наблюдение объясняется сниженной активностью системы комплемента за счет нарушения образования мембрано-атакующего комплекса и, как следствие, менее выраженным иммунным ответом у мышей с дефицитом адипсина [50]. Влияние адипсина на состав микрофлоры кишечника также подтверждается исследованием M. Dekker Nitert и соавт., в котором выявлена корреляция между повышенным количеством бактерий рода *Adlercreutzia* в кишечнике и концентрацией адипсина [51].

Данные о влиянии уровня циркулирующего адипсина на развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достаточно противоречивы. Согласно H. Tsugu и соавт. высокая концентрация адипсина способствует накоплению липидов и усиливает воспалительные процессы в печени [52]. Дефицит фактора D снижает экспрессию генов, связанных с захватом жирных кислот и липогенезом *de novo* в печени. Кроме того, дефицит фактора D снижает экспрессию воспалительных факторов (фактор некроза опухоли и CCL2 – цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов [β-хемокинов]), F4/80+–макрофагов, маркеров фиброза. Аналогичные результаты представили Y. Qiu и соавт., но в этом исследовании корреляция между уровнем адипсина и развитием НАЖБП отмечается только у пациентов без сопутствующего ожирения [53]. По мнению J. Zhang и соавт., у пациентов с ожирением, напротив, развитие НАЖБП ассоциировано с низким уровнем циркули-

рующего адипсина [54]. А вот, по данным Y. Yilmaz и соавт., уровень циркулирующего адипсина не имел достоверной корреляции с НАЖБП [55]. Таким образом, на данный момент нет единой концепции, которая бы достоверно описывала взаимосвязь уровня адипсина с развитием и прогрессированием НАЖБП. Соответственно, требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении, в том числе для уточнения молекулярных механизмов.

Адипсин экспрессируется в повышенных количествах в жировой ткани, а также стволовых клетках, полученных из жировой ткани хирургических образцов от пациентов с раком молочной железы. При этом уровень адипсина был выше у пациентов с ожирением. Предполагается, что адипсин в данном случае функционирует как компонент микроокружения опухоли [38]. Согласно результатам исследования B. Wuertz и соавт. активация PPAR γ адипсином способствует противоопухолевой защите, и в перспективе препараты, способные активировать PPAR γ , могут оказаться полезными в лечении онкологических заболеваний или даже предраковых состояний [56]. А так как одним из активаторов PPAR γ является адипсин, возможно, именно на его потенциал следует обратить внимание в исследованиях современной онкологии [13, 43].

Установлено, что повышенный уровень адипсина определяется у женщин с синдромом поликистозных яичников [33].

Известна роль адипсина в развитии возрастной дегенерации желтого пятна [57]. Предпринимались попытки использования ингибитора фактора D (лампализумаба) с целью остановить прогрессирование географической атрофии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями сетчатки [58]. Однако, несмотря на многообещающие результаты I фазы, не было достигнуто значимых результатов в проведении II и III фаз крупнейших исследований CHROMA и SPECTRI, посвященных географической атрофии [59]. Тем не менее в исследовании MANALO демонстрируется положительный эффект лампализумаба в лечении географической атрофии [60].

Интересны результаты последних исследований, согласно которым высокий уровень адипсина у пациентов с остеоартритом усугубляет течение заболевания и ассоциируется с более выраженной дегенерацией структур сустава [61]. Y. Li и соавт. в эксперименте на мышах доказали, что адипсин способен стимулировать активность воспалительного процесса в пораженном суставе [62].

По данным нескольких исследований, концентрация адипсина в плазме крови и в спинномозговой жидкости повышена у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [63]. Однако не было выявлено корреляции концентрации адипсина с длительностью или тяжестью течения заболевания.

При рассеянном склерозе отмечается повышение уровня адипсина в цереброспинальной жидкости. При этом не отмечается корреляции с уровнем адипсина в плазме крови. Предполагается, что при рассеянном склерозе имеет место вторичный интратекальный синтез адипсина [64].

В настоящее время доказано, что уровень адипсина повышен у пациентов с болезнью Альцгеймера. Вероятно, адипсин играет роль в патогенезе этого заболевания, однако, несмотря на значительную корреляцию, его роль как потенциального биомаркера пока не утверждена. Предполагается, что адипсин может быть промежуточным звеном в патогенезе хронической болезни почек [65].

В исследовании T. Ezure и соавт. показано, что секреция адипсина стареющими фибробластами кожи способна влиять на экспрессию гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу-1 соседними фибробластами. Кроме того, в исследовании демонстрируется, что экспрессия адипсина фибробластами кожи значительно повышается с возрастом, что в совокупности говорит о возможном участии адипсина в процессах старения [4].

Препараты, влияющие на уровень адипсина

Согласно результатам недавнего рандомизированного исследования у пациентов, получавших антоцианины в течение 12 нед, повышался уровень сывороточного адипсина. Кроме того, у таких пациентов наблюдалось значительное улучшение гликемического и липидного профилей, что, вероятно, опосредовано повышением уровня адипсина. Авторы считают, что данный эффект от применения антоцианинов позволяет в дальнейшем рассмотреть их использование в качестве нового терапевтического подхода к лечению пациентов с СД 2 [66].

Применение препарата Даникопан (ингибитора фактора комплемента D) во II фазе клинического исследования показало его эффективность в лечении пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. У таких пациентов отмечены улучшение уровня гемоглобина, а также снижение показателей внутрисосудистого гемолиза. Эффективность Даникопана также продемонстрирована для ингибирования избыточной активации комплемента, вызванной мутацией гена, кодирующего фактор комплемента D [19]. Данный препарат показал свою эффективность в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома и мембранопролиферативного гломерулонефрита.

В эксперименте с искусственно индуцированным ожирением B. Lowell и соавт. доказали, что с помощью смеси симпатомиметических и термогенных препаратов эфедрина и кофеина можно добиться повышения уровня адипсина, что также ассоциировалось со снижением массы жировой ткани [67]. Данная комбинация препаратов активно используется для снижения массы тела у людей [68].

В исследовании J. Antras и соавт. показано, что ретиновая кислота может специфически подавлять экспрессию адипсина в адипоцитах на посттранскрипционном уровне, не индуцируя обратную дифференцировку адипоцитов [69]. Сообщалось о возможности применения в качестве ингибитора адипсина и, соответственно, ингибитора альтернативного пути активации системы комплемента – димера ацетилсалициловой кислоты [70]. И в настоящее время окончательно доказано, что глюкокортикоиды оказывают отрицательное влияние на синтез адипсина [25].

Заключение

В данном обзоре мы аккумулировали всю имеющуюся в открытом доступе информацию по адипсину. Тезисно подведем итоги.

Адипсин выполняет функцию регулятора углеводного и липидного обмена, а также участвует в адаптации метаболизма под реальные потребности организма, являясь мощным стимулятором анаболических процессов.

Адипсин стимулирует функцию β -клеток поджелудочной железы при возникновении потребности в инсулине, но при формировании инсулинорезистентности продукция адипсина снижается, предположительно, по механизму отрицательной обратной связи.

Уровень адипсина коррелирует с массой жировой ткани. Мы придерживаемся точки зрения, что адипсин обуславливает повышение липогенеза, а возросшая масса жировой ткани соответственно продуцирует большее количество адипсина. Однако вопрос о конкретных молекулярных механизмах данного взаимодействия остается открытым, поскольку регуляция адипогенеза и синтеза адипсина осуществляется с участием значительного количества различных факторов, и выделить вклад каждого на сегодняшний день не представляется возможным.

Являясь фактором комплемента, адипсин является посредником в развитии местных и системных воспалительных процессов и закономерно повышается при воспалении. При этом адипсин представляет лимитирующим фактором альтернативного пути активации системы комплемента. Благодаря этой особенности таргетное ингибирование

адипсина потенциально может быть полезным в лечении воспалительных заболеваний. Изучение ингибиторов адипсина в настоящее время находится на начальном этапе и ограничено всего несколькими исследованиями, но тем не менее это направление является довольно перспективным.

Изменение уровня адипсина может регистрироваться при многих заболеваниях и метаболических нарушениях. Некоторые ученые ограничивают роль адипсина как потенциального биомаркера ввиду его полисемии. Мы предполагаем, что дальнейшее изучение адипсина в комплексе взаимосвязи систем организма докажет его значение в формировании разнообразных патологий. Адипсин займет свое место в патологических процессах не только как биомаркер, но и как терапевтическая мишень в лечении заболеваний. Вопрос эффективной специфичности на сегодня не может быть оценен без конкретно направленных исследований, однако уже очевидна возможность измерения уровня адипсина с целью определения активности комплемент-опосредованных процессов.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- El Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S, et al. Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8095926. DOI:10.1155/2017/8095926
- Cohen P, Spiegelman BM. Cell biology of fat storage. *Mol Biol Cell*. 2016;27(16):2523-7. DOI:10.1091/mbc.E15-10-0749
- Sivakumar K, Bari MF, Adailakoteswari A, et al. Elevated fetal adiponin/acylation-stimulating protein (ASP) in obese pregnancy: novel placental secretion via Hofbauer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4113-22. DOI:10.1210/jc.2012-4293
- Ezure T, Sugahara M, Amano S. Senescent dermal fibroblasts negatively influence fibroblast extracellular matrix-related gene expression partly via secretion of complement factor D. *Biofactors*. 2019;45(4):556-62. DOI:10.1002/biof.1512
- Su X, Yan H, Huang Y, et al. Expression of FABP4, adiponin and adiponectin in Paneth cells is modulated by gut Lactobacillus. *Sci Rep*. 2015;5:18588. DOI:10.1038/srep18588
- Pascual M, Catana E, White T, et al. Inhibition of complement alternative pathway in mice with Fab antibody to recombinant adiponin/factor D. *Eur J Immunol*. 1993;23(6):1389-92. DOI:10.1002/eji.1830230632
- Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1609(2):127-43. DOI:10.1016/s0005-2736(02)00686-7
- Lines SW, Richardson VR, Thomas B, et al. Complement and Cardiovascular Disease – The Missing Link in Haemodialysis Patients. *Nephron*. 2016;132(1):5-14. DOI:10.1159/000442426
- Ricklin D, Hajishengalis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11(9):785-97. DOI:10.1038/ni.1923
- Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med*. 2019;39(4):579-90. DOI:10.1016/j.cll.2019.07.006
- Xu Y, Ma M, Ippolito GC, et al. Complement activation in factor D-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(25):14577-82. DOI:10.1073/pnas.261428398
- Irmischer S, Döring N, Halder LD, et al. Kallikrein Cleaves C3 and Activates Complement. *J Innate Immun*. 2018;10(2):94-105. DOI:10.1159/000484257
- Song NJ, Kim S, Jang BH, et al. Small Molecule-Induced Complement Factor D (Adiponin) Promotes Lipid Accumulation and Adipocyte Differentiation. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162228. DOI:10.1371/journal.pone.0162228
- Hayashi M, Machida T, Ishida Y, et al. Cutting Edge: Role of MASP-3 in the Physiological Activation of Factor D of the Alternative Complement Pathway. *J Immunol*. 2019;203(6):1411-6. DOI:10.4049/jimmunol.1900605
- Wiles JA, Galvan MD, Podos SD, et al. Discovery and Development of the Oral Complement Factor D Inhibitor Danicopan (ACH-4471). *Curr Med Chem*. 2020;27(25):4165-80. DOI:10.2174/0929867326666191001130342
- Tafere GG, Wondafraash DZ, Zewdie KA, et al. Plasma Adiponin as a Biomarker and Its Implication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1855-61. DOI:10.2147/DMSO.S253967
- Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, et al. Identification of Adiponin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e013716. DOI:10.1161/JAHA.119.013716
- Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Nieminen R, et al. Adipokine adiponin is associated with the degree of lung fibrosis in asbestos-exposed workers. *Respir Med*. 2012;106(10):1435-40. DOI:10.1016/j.rmed.2012.07.003
- Aradottir SS, Kristofferson AC, Roumenina LT, et al. Factor D Inhibition Blocks Complement Activation Induced by Mutant Factor B Associated With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Front Immunol*. 2021;12:690821. DOI:10.3389/fimmu.2021.690821
- Miner JL, Byatt JC, Baile CA, Krivi GG. Adiponin expression and growth in rats as influenced by insulin and somatotropin. *Physiol Behav*. 1993;54(2):207-12. DOI:10.1016/0031-9384(93)90100-t
- Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science*. 1987;237(4813):405-8. DOI:10.1126/science.3299706
- Lowell BB, Flier JS. Differentiation dependent biphasic regulation of adiponin gene expression by insulin and insulin-like growth factor-1 in 3T3-F442A adipocytes. *Endocrinology*. 1990;127(6):2898-906. DOI:10.1210/endo-127-6-2898
- Millar CA, Meerloo T, Martin S, et al. Adiponin and the glucose transporter GLUT4 traffic to the cell surface via independent pathways in adipocytes. *Traffic*. 2000;1(2):141-51. DOI:10.1034/j.1600-0854.2000.010206.x
- Ryu KY, Jeon EJ, Leem J, et al. Regulation of Adiponin Expression by Endoplasmic Reticulum Stress in Adipocytes. *Biomolecules*. 2020;10(2):314. DOI:10.3390/biom10020314
- Spiegelman BM, Lowell B, Napolitano A, et al. Adrenal glucocorticoids regulate adiponin gene expression in genetically obese mice. *J Biol Chem*. 1989;264(3):1811-5.
- Lenz M, Schönbauer R, Stojkovic S, et al. Long-term physical activity modulates adiponin and ANGPTL4 serum levels, a potential link to exercise-induced metabolic changes. *Panminerva Med*. 2021;15(11):e0239526. DOI:10.23736/S0031-0808.21.04382-2
- Wang Y, Zheng X, Xie X, et al. Body fat distribution and circulating adiponin are related to metabolic risks in adult patients with newly diagnosed growth hormone deficiency and improve after treatment. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110875. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110875
- Napolitano A, Lowell BB, Flier JS. Alterations in sympathetic nervous system activity do not regulate adiponin gene expression in mice. *Int J Obes*. 1991;15(3):227-35.
- Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, et al. Adiponin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*. 2014;158(1):41-53. DOI:10.1016/j.cell.2014.06.005
- Wang JS, Lee WJ, Lee IT, et al. Association Between Serum Adiponin Levels and Insulin Resistance in Subjects With Various Degrees of Glucose Intolerance. *J Endocr Soc*. 2018;3(2):403-10. DOI:10.1210/je.2018-00359
- Gómez-Banoy N, Guseh JS, Li G, et al. Adiponin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nat Med*. 2019;25(11):1739-47. DOI:10.1038/s41591-019-0610-4
- Vasilenko MA, Kiriienkova EV, Skuratovskaia DA, et al. The role of production of adiponin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Dokl Biochem Biophys*. 2017;475(1):271-6. DOI:10.1134/S160767291704010X
- Gursoy Calan O, Calan M, Yesil Senses P, et al. Increased adiponin is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):910-7. DOI:10.1111/cen.13157
- Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol*. 1999;10(1):31-41. DOI:10.1006/scdb.1998.0272
- Cianflone K, Roncarì DA, Maslowska M, et al. Adiponin/acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry*. 1994;33(32):9489-95. DOI:10.1021/bi00198a014
- Baldo A, Sniderman AD, St-Luce S, et al. The adiponin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1543-7. DOI:10.1172/JCI116733

37. Rato Q, Cianflone K, Sniderman A. Sistema da adiposina – proteína estimuladora da acilação (ASP) e hiperapoB. *Rev Port Cardiol.* 1996;15(5):433-66.
38. Goto H, Shimono Y, Funakoshi Y, et al. Adipose-derived stem cells enhance human breast cancer growth and cancer stem cell-like properties through adipon. *Oncogene.* 2019;38(6):767-79. DOI:10.1038/s41388-018-0477-8
39. Martinez-Garcia MA, Moncayo S, Insenser M, et al. Metabolic Cytokines at Fasting and During Macronutrient Challenges: Influence of Obesity, Female Androgen Excess and Sex. *Nutrients.* 2019;11(11):2566. DOI:10.3390/nu11112566
40. Schadt EE, Lamb J, Yang X, et al. An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nat Genet.* 2005;37(7):710-7. DOI:10.1038/ng1589
41. Liu L, Chan M, Yu L, et al. Adipon deficiency does not impact atherosclerosis development in Ldlr^{-/-} mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(1):E87-92. DOI:10.1152/ajpendo.00440.2020
42. Jones JR, Barrick C, Kim KA, et al. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(17):6207-12. DOI:10.1073/pnas.0306743102
43. Saleh J, Al-Maqbali M, Abdel-Hadi D. Role of Complement and Complement-Related Adipokines in Regulation of Energy Metabolism and Fat Storage. *Compr Physiol.* 2019;9(4):1411-29. DOI:10.1002/cphy.c170037
44. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):93-100. DOI:10.1093/jmcb/mjw011
45. Dahlke K, Wrann CD, Sommerfeld O, et al. Distinct different contributions of the alternative and classical complement activation pathway for the innate host response during sepsis. *J Immunol.* 2011;186(5):3066-75. DOI:10.4049/jimmunol.1002741
46. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-9. DOI:10.1182/blood.202008248
47. Zhou T, Huang X, Zhou Y, et al. Associations between Th17-related inflammatory cytokines and asthma in adults: A Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017;7(1):15502. DOI:10.1038/s41598-017-15570-8
48. Korman BD, Marangoni RG, Hinchcliff M, et al. Brief Report: Association of Elevated Adipon Levels With Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):2062-8. DOI:10.1002/art.40193
49. Leelahagul P, Bovornkitti S. Plasma adipokine levels in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(1):59-64. DOI:10.12932/AP0501.33.1.2015
50. Qi H, Wei J, Gao Y, et al. Reg4 and complement factor D prevent the overgrowth of E. coli in the mouse gut. *Commun Biol.* 2020;3(1):483. DOI:10.1038/s42003-020-01219-2
51. Dekker Nitert M, Mousa A, Barrett HL, et al. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated With Back Pain in Overweight and Obese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:605. DOI:10.3389/fendo.2020.00605
52. Tsuru H, Osaka M, Hiraoka Y, Yoshida M. HFD-induced hepatic lipid accumulation and inflammation are decreased in Factor D deficient mouse. *Sci Rep.* 2020;10(1):17593. DOI:10.1038/s41598-020-74617-5
53. Qiu Y, Wang SF, Yu C, et al. Association of Circulating Adipon, Visfatin, and Adiponectin with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Case-Control Study. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1):44-52. DOI:10.1159/000495215
54. Zhang J, Li K, Pan L, et al. Association of circulating adipon with nonalcoholic fatty liver disease in obese adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):131. DOI:10.1186/s12876-021-01721-9
55. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipon in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(1):91-7. DOI:10.3109/00365521.2010.516452
56. Wuertz BR, Darrah L, Wudel J, Ondrey FG. Thiazolidinediones abrogate cervical cancer growth. *Exp Cell Res.* 2017;353(2):63-71. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.02.020
57. Tian Y, Kijlstra A, Webers CAB, Berendschot TJM. Lutein and Factor D: two intriguing players in the field of age-related macular degeneration. *Arch Biochem Biophys.* 2015;572:49-53. DOI:10.1016/j.abb.2015.01.019
58. Kassa E, Ciulla TA, Hussain RM, Dugel PU. Complement inhibition as a therapeutic strategy in retinal disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(4):335-42. DOI:10.1080/14712598.2019.1575358
59. Heier JS, Pieramici D, Chakravarthy U, et al. Visual Function Decline Resulting from Geographic Atrophy: Results from the Chroma and Spectri Phase 3 Trials. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(7):673-88. DOI:10.1016/j.oret.2020.01.019
60. Loyet KM, Hass PE, Sandoval WN, et al. In Vivo Stability Profiles of Anti-factor D Molecules Support Long-Acting Delivery Approaches. *Mol Pharm.* 2019;16(1):86-95. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00871
61. Martel-Pelletier J, Raynauld JP, Dorais M, et al. The levels of the adipokines adipon and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):680-8. DOI:10.1093/rheumatology/kev408
62. Li Y, Zou W, Brestoff JR, et al. Fat-Produced Adipon Regulates Inflammatory Arthritis. *Cell Rep.* 2019;27(10):2809-16.e3. DOI:10.1016/j.celrep.2019.05.032
63. Gonzalez-Garza MT, Martinez HR, Cruz-Vega DE, et al. Adipon, MIP-1b, and IL-8 as CSF Biomarker Panels for ALS Diagnosis. *Dis Markers.* 2018;2018:3023826. DOI:10.1155/2018/3023826
64. Hietaharju A, Kuusisto H, Nieminen R, et al. Elevated cerebrospinal fluid adiponectin and adipon levels in patients with multiple sclerosis: a Finnish co-twin study. *Eur J Neurol.* 2010;17(2):332-4. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02701.x
65. Vaňková M, Vacínová G, Včelák J, et al. Plasma levels of adipokines in patients with Alzheimer's disease – where is the "breaking point" in Alzheimer's disease pathogenesis?. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl. 2):S339-49. DOI:10.33549/physiolres.934536
66. Yang L, Qiu Y, Ling W, et al. Anthocyanins regulate serum adipon and visfatin in patients with prediabetes or newly diagnosed diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021;60(4):1935-44. DOI:10.1007/s00394-020-02379-x
67. Lowell BB, Napolitano A, Usher P, et al. Reduced adipon expression in murine obesity: effect of age and treatment with the sympathomimetic-thermogenic drug mixture ephedrine and caffeine. *Endocrinology.* 1990;126(3):1514-20. DOI:10.1210/endo-126-3-1514
68. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R77-85. DOI:10.1152/ajpregu.00832.2005
69. Antras J, Lasnier F, Pairault J. Adipon gene expression in 3T3-F442A adipocytes is posttranscriptionally down-regulated by retinoic acid. *J Biol Chem.* 1991;266(2):1157-61.
70. Lee M, Wathier M, Love JA, et al. Inhibition of aberrant complement activation by a dimer of acetylsalicylic acid. *Neurobiol Aging.* 2015;36(10):2748-56. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.018

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века

И.В. Маев¹, Д.Н. Андреев^{✉1}, Ю.А. Кучерявый²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия

Аннотация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – это широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ. Частота выявления МАЗБП в большинстве регионов мира значительно превышает 20% и имеет тенденцию к росту. Согласно современным представлениям этиология и патогенез МАЗБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходят в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов, к которым относятся специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PNPLA3*) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамия, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляция продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). Базисом диагностики МАЗБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие сахарного диабета 2-го типа, признаки метаболической дисрегуляции. В качестве немедикаментозных методов лечения пациентам с МАЗБП рекомендовано снижение массы тела (в случае наличия избыточной массы тела или ожирения), редукция потребления насыщенных жирных кислот и фруктозы, а также включение в рацион достаточного количества омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (псиллиума). Фармакотерапия МАЗБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатогепатит, стеатоз

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review

Igor V. Maev¹, Dmitry N. Andreev^{✉1}, Yury A. Kucheryavyy²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia

Abstract

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) is a widespread chronic disease characterized by increased accumulation of fat in the liver, which is based on metabolic dysfunction. The incidence of MAFLD is well over 20% in most regions of the world and is on an increasing trend. Current thinking considers the etiology and pathogenesis of MAFLD under the concept of "multiple parallel blows". According to this model, the development and progression of the disease are due to the interaction of multiple genetic, environmental and adaptive factors, which include specific genetic polymorphisms (e.g., the *PNPLA3* gene) and epigenetic modifications, dietary patterns (e.g. high saturated fat and fructose intake), sedentary activity, obesity, insulin resistance, dysregulation of adipokines, lipotoxicity, oxidative stress, and gut microbiota dysbiosis (small intestinal bacterial overgrowth syndrome). The basis for the diagnosis of MAFLD is the presence of proven hepatic steatosis in combination with one of the following criteria: overweight/obesity, presence of type 2 diabetes mellitus, signs of metabolic dysregulation. Nonmedicamental therapies recommended for patients with MAFLD include weight loss (if overweight or obese), reduction of saturated fatty acid and fructose intake, and inclusion of adequate amounts of omega-3 polyunsaturated fatty acids and dietary fibre (psyllium) in the diet. Pharmacotherapy of MAFLD should be aimed at correcting insulin resistance, improving liver function and reducing the risk of associated diseases.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, steatohepatitis, steatosis

For citation: Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, вед. гастроэнтеролог АО «Ильинская больница». E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

✉ **Dmitry N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – это широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ [1–3]. В настоящий момент частота выявления МАЗБП в популяции развитых стран приобретает характер неинфекционной пандемии, драйверами роста которой являются ожирение и сахарный диабет [1, 3, 4].

Согласно современным представлениям этиология и патогенез МАЗБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов» [1, 4–6]. Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходят в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов, к которым относятся специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PNPLA3*) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамия, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляция продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке) [1, 5, 7]. У каждого пациента с МАЗБП комбинация этих медиаторов могут различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания [4, 5, 7]. Вместе с тем именно под действием этих медиаторов происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов, свободных жирных кислот, керамидов) в гепатоцитах, приводя к развитию стеатоза печени, к которому впоследствии присоединяется воспалительный процесс с формированием фиброза, обусловленный инфильтрацией паренхимы органа иммунокомпетентными клетками [1, 7].

Важно отметить, что в настоящее время МАЗБП рассматривается как печеночное проявление мультисистемной метаболической дисфункции, что обуславливает повышенные риски развития не только печеночных осложнений заболевания (цирроз печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома), но и кардиометаболических событий, являющихся основной причиной летальности [1, 2, 4, 8, 9].

Эволюция дефиниции и критериев диагностики

Термин «жирная печень» был впервые использован Томасом Аддисоном из Ньюкасл-апон-Тайна (Великобритания) в 1836 г. для описания проявлений жировой дегенерации ткани печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [10]. Вскоре после этого, в 1839 г., Карл Рокитанский, патолог из Вены (Австрия), анализируя образцы аутопсий, сделал предположение, что накопление жира в печени может являться причиной развития цирроза данного органа [11]. В 1884–1885 гг. впервые были описаны ассоциации между жировой дегенерацией печени и сахарным диабетом (СД), а также ожирением [12, 13]. Впоследствии в нескольких отдельных отчетах патологов в 1950–1970 гг. описывались сходства между алкогольным заболеванием и гистопатологическими изменениями печени, наблюдаемыми у пациентов с ожирением и СД [14]. В 1980 г. термины «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) были предложены J. Ludwig и соавт. из клиники Майо (США) для описания прогрессирующей формы жировой болезни печени, гистологически сходной с алкогольным стеатогепатитом, однако наблюдаемой у пациентов, которые отрицали факт злоупотребления алкоголем [15]. С тех пор 40 лет в названии заболевания был термин «неалкогольная», делая этот признак одним из ведущих дифференциально-диагностических критериев [16]. Помимо этого, фактически НАЖБП считалась диагнозом, требующим исключения других этиологических вариантов хронических заболеваний печени, как это было принято до настоящего времени [1].

Рис. 1. Эволюция дефиниции МАЗБП [16].

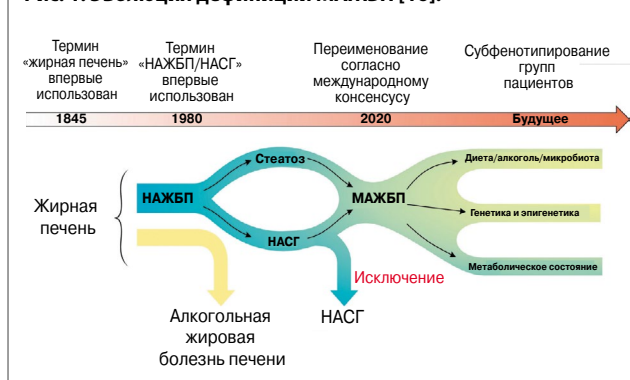
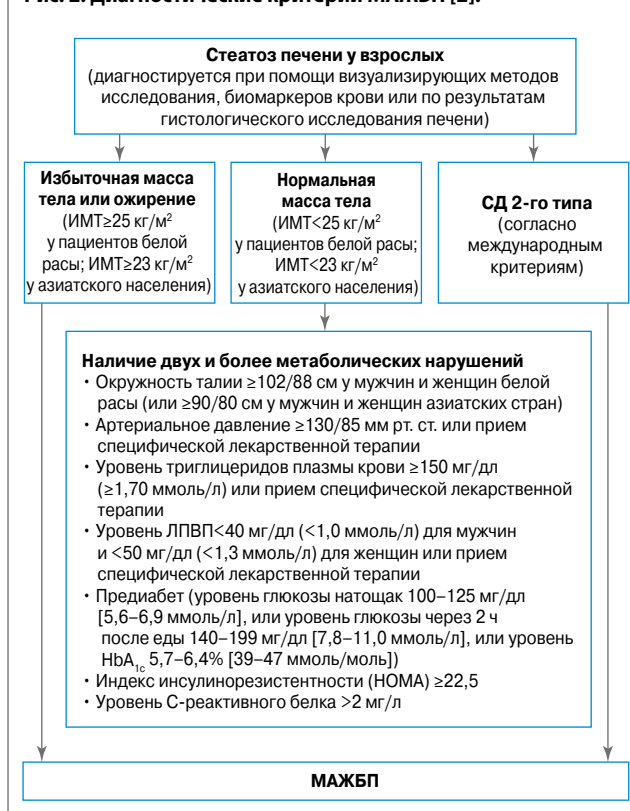
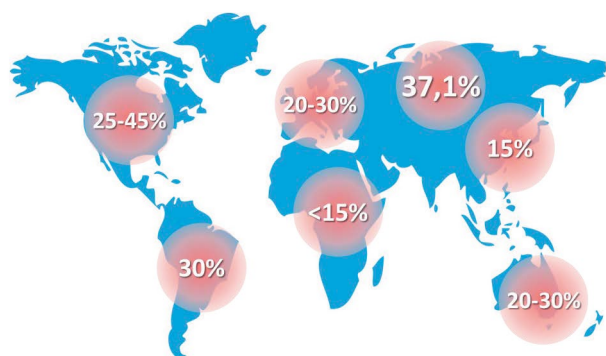


Рис. 2. Диагностические критерии МАЗБП [2].



За последние декады накопилось достаточно убедительных данных, что НАЖБП является следствием системной метаболической дисфункции, главным образом представленной метаболическим синдромом [1, 3–5, 16, 17]. Отдельные эксперты в период с 2002 по 2017 г. высказывались за необходимость изменения названия заболевания и отказа от термина «неалкогольная», предлагая использовать более этиологически верные варианты, такие как «метаболическая», «инсулинорезистентная», «ассоциированная с метаболическим синдромом» и др. [18–22].

В 2020 г. проведен международный консенсус, в котором приняли участие 32 эксперта, представляющих 22 страны, цель которого – углубленный анализ точности текущей дефиниции НАЖБП и необходимости ее преобразования [2]. Результатом работы этого консенсуса стало предложение об изменении номенклатуры с введением нового термина МАЗБП взамен НАЖБП и пересмотром критериев диагностики этого заболевания в сторону увеличения релевантности метаболических факторов [2]. Предполагается, что новая номенклатура в будущем станет шагом к дальнейшей характеристике гетерогенности и субфенотипированию заболевания, учитывая различный вклад модификаторов болезни (нутриционные факторы, алкоголь,

Рис. 3. Распространенность МАЖБП в мире (сводные данные [1]), %.**Таблица 1. Факторы риска МАЖБП [1]**

Группа	Факторы риска
Гендерные и возрастные факторы	Частота МАЖБП увеличивается с возрастом (особенно у женщин)
Этническая принадлежность	Частота МАЖБП выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы
Ассоциированные метаболические заболевания	Ожирение является основным фактором риска МАЖБП на эпидемиологическом уровне. Метаболический синдром с СД 2-го типа определяются примерно у 1/2 пациентов с МАЖБП и являются независимыми предикторами фиброза печени
Диетические факторы	Высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск МАЖБП
Генетические факторы	В 27% случаев для МАЖБП характерна семейная кластеризация. Однонуклеотидный полиморфизм гена <i>PLPLA3</i> (rs738409) увеличивает риск МАЖБП. Однонуклеотидные полиморфизмы гена <i>APOC3</i> (rs2854117 и rs2854116) увеличивают риск МАЖБП
Ассоциированные изменения микробиоты кишечника	Синдром избыточного бактериального роста существенно чаще наблюдается у лиц с МАЖБП

микробиота, генетика, эпигенетика и отдельные метаболические дисбалансы); рис. 1 [15].

Согласно новой дефиниции базисом диагностики МАЖБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие СД 2-го типа, признаки метаболической дисрегуляции (рис. 2) [2]. При этом для диагностики МАЖБП больше не является обязательным условием исключение факта злоупотребления гепатотоксичными дозами алкоголя, а также других этиологических вариантов хронических заболеваний печени [1, 2]. Помимо этого экспертами предложено отказаться от классической дихотомической классификации (стеатоз и стеатогепатит), рассматривая МАЖБП как единый патологический процесс, тяжесть которого оценивается по степени активности воспаления и стадии фиброза печени [2].

Эпидемиологическая структура, факторы риска и ассоциированные заболевания

В настоящий момент МАЖБП занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени [1, 3, 17, 23, 24]. Согласно последнему систематическому обзору распространенность МАЖБП в большинстве регионов мира значительно превышает 20% и имеет тенденцию к росту [25]. В основе этого негативного тренда лежит неуклонный рост заболеваемости такими нозологиями, как СД, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, которые в свою очередь являются предикторами МАЖБП [23, 25, 26]. Изменение номенклатуры с заменой

НАЖБП на МАЖБП отражается на эпидемиологической структуре ввиду разных критериев постановки диагноза [1]. Согласно исследованию S. Lin и соавт. (2020 г.) при анализе единой базы данных NHANES III диагнозу МАЖБП соответствуют 31,24% пациентов, а НАЖБП – 33,23% [27].

Наиболее высокие показатели распространенности МАЖБП отмечаются в экономически развитых странах (рис. 3) [1]. Согласно раннему метаанализу Z. Younossi и соавт. (2016 г.) глобальная распространенность МАЖБП составляет 25,24% (95% доверительный интервал – ДИ 22,10–28,65) [28]. Недавний метаанализ M. Le и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 245 исследований (более 5 млн человек), продемонстрировал, что общая мировая распространенность МАЖБП составляет 29,8% (95% ДИ 28,6–31,1) [29]. Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты МАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (2007 г. – 27%, 2014 г. – 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50–59 лет (10,95%) [30].

Несмотря на то что МАЖБП является следствием пандемии ожирения, около 10–20% пациентов не страдают этим метаболическим заболеванием [31]. Так, согласно последнему метаанализу Y. Shi и соавт. (2020) распространенность МАЖБП у лиц без ожирения составляет 15,7% (95% ДИ 12,5–19,6%) [32].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что МАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска, оказывающих влияние на предрасположенность к развитию данной патологии и прогноз (табл. 1) [1]. Согласно метаанализу Z. Younossi и соавт. (2016 г.) наиболее частыми метаболическими нарушениями, ассоциированными с МАЖБП, являются ожирение (51,34%; 95% ДИ 41,38–61,20), СД 2-го типа (22,51%; 95% ДИ 17,92–27,89), гиперлипидемия (69,16%; 95% ДИ 49,91–83,46%), артериальная гипертензия – АГ (39,34%; 95% ДИ 33,15–45,88) и метаболический синдром (42,54%; 95% ДИ 30,06–56,05) [28].

Ожирение является основным фактором риска МАЖБП на эпидемиологическом уровне [33–36]. Метаанализ J. Liu и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 116 исследований (n=2 667 052), показал, что глобальная распространенность МАЖБП у взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением составляет 50,7% (95% ДИ 46,9–54,4) [37]. При этом частота данного заболевания у мужчин оказалась значительно выше (59,0%; 95% ДИ 52,0–65,6), чем у женщин (47,5%; 95% ДИ 40,7–54,5) [37]. Согласно более раннему метаанализу L. Li и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 21 когортного исследования (n=381 655), ожирение является независимым фактором риска МАЖБП (отношение шансов – ОШ 3,53; 95% ДИ 2,48–5,03) [38]. Важно отметить, что в метааналитической работе F. Lu и соавт. (2018 г.) отмечено, что ожирение является фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с МАЖБП (ОШ 3,22; 95% ДИ 2,13–4,87) [39].

Большое значение в предрасположенности к МАЖБП отводится генетическим особенностям [1, 5, 6, 40]. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs738409 (I 148M) гена *PLPLA3*, кодирующего белок адипонутрин, ассоциирован с увеличением риска развития МАЖБП. Согласно данному метаанализу наличие данного ОНП увеличивает риск развития НАСГ (ОШ 3,26; 95% ДИ 2,14–4,95) и фиброза печени (ОШ 3,25; 95% ДИ 2,86–3,70) [41]. Последний метаанализ G. Dai и соавт. (2019 г.), обобщивший результаты 21 исследования (>14 тыс. пациентов), подтвердил, что ОНП гена *PNPLA3* (rs738409 – наличие G-аллеля) является независимым фактором риска МАЖБП (ОШ 4,01; 95% ДИ 2,93–5,49) [42]. Среди других генетических факторов развития МАЖБП выделяют ОНП гена *APOC3* (rs2854117 и rs2854116), а также полиморфизмы генов *TM6SF2*, *MBOAT7*,

MTP, *SOD2*, *TNF α* и *TGF β* [23, 43–45]. Активное изучение генетических закономерностей, возможно, позволит в будущем выявлять на доклиническом этапе группы риска развития МАЖБП и проводить первичную профилактику [1, 23].

Вместе с тем МАЖБП обладает мультитаргетными рисками коморбидной патологии [1, 2, 16]. Так, согласно метаанализу Т. Mahfood Haddad и соавт. (2017 г.) МАЖБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,26–2,48), включая ишемическую болезнь сердца (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92; $p < 0,001$) и ишемический инсульт (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,46–2,98; $p < 0,001$) [46]. Эти данные подтверждаются метаанализом D. Karugia и соавт. (2018 г.), обобщившим результаты 12 исследований (>16 тыс. пациентов), в котором было показано, что МАЖБП является фактором риска атеросклероза (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,42–1,89) [47]. Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы МАЖБП потенцирует вероятность развития заболеваний гепатобилиарной системы [4]. Так, в метаанализе V. Jaruvongvanich и соавт. (2016 г.) было отмечено повышение риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) у пациентов с этой патологией (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,31–1,82) [48]. Аналогично МАЖБП является фактором риска развития внепеченочной холангиокарциномы (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,58–3,17) [49].

Прогрессирующий паттерн поражения печени при МАЖБП детерминирует повышенный риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 23]. Согласно метаанализу J. Stine и соавт. (2018 г.) риск развития ГЦК у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии существенно выше, чем при других этиологических вариантах поражения печени на этой же стадии (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,27–5,35) [50]. Недавний метаанализ L. Orgi и соавт. (2022 г.), обобщивший результаты 18 исследований ($n=470\ 404$), показал, что у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии обобщенная частота развития ГЦК составляет 0,03 на 100 человеко-лет (95% ДИ 0,01–0,07), а у больных циррозом – 3,78 на 100 человеко-лет (95% ДИ 2,47–5,78) [51].

Подходы к консервативной терапии

С учетом того что МАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс [17, 23, 52–55].

Согласно современным рекомендациям диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с МАЖБП. При этом согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL, EASD, EASO) 2016 г. у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии [53].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение МАЖБП [56, 57]. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря массы тела на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на $\geq 7\%$ необходимо для понижения индекса гистологической активности (NAS) [58]. Базируясь на результатах упомянутых исследований, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует снижение массы тела на 3–5% для достижения регресса стеатоза и более выраженное снижение массы тела (7–10%) для редукции процессов некровоспаления в печени [54].

В рамках диетотерапии МАЖБП целесообразно снижение потребления насыщенных жирных кислот и фруктозы, а также включение в рацион достаточного количества

омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (псиллиума) [1].

Последний метаанализ С. Lee и соавт. (2020 г.), обобщивший результаты 22 рандомизированных контролируемых исследований ($n=1366$), показал, что использование омега-3-полиненасыщенных жирных кислот значительно снижает жировую дистрофию печени (ОР 1,52; 95% ДИ 1,09–2,13), а также приводит к регрессу уровня триглицеридов (стандартизированная разность средних – СРС 28,57; 95% ДИ -40,81–16,33) и общего холестерина (СРС -7,82; 95% ДИ -14,86–0,79) в сыворотке крови [59].

Метаанализ, проведенный R. Gibb и соавт. (2015 г.), показал, что длительный прием псиллиума (Мукофальк) оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл; $p < 0,001$) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% [-10,6 ммоль/моль]; $p=0,048$) у пациентов с СД 2-го типа [60]. Последний метаанализ В. Ху и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 77 исследований ($n=4535$), продемонстрировал, что повышенное потребление неперевариваемых ферментируемых углеводов (пищевых волокон) у лиц с избыточной массой тела и ожирением способствует значительному снижению индекса массы тела (ИМТ) на 0,280 кг/м², массы тела – на 0,501 кг, окружности бедер – на 0,554 см, окружности талии – на 0,649 см, уровня холестерина – на 0,36 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности – на 0,385 ммоль/л [61]. Таким образом, препарат Мукофальк оказывает политаргетное действие у пациентов с МАЖБП, ожирением и метаболическим синдромом, приводя к регрессии массы тела, а также реализуя гиполипидемические и гипогликемические свойства [33].

Помимо диетотерапии пациентам с МАЖБП необходимо увеличение регулярной физической активности. Гиподинамия является фактором риска развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и МАЖБП [23, 33]. Один из последних метаанализов S. Wang и соавт. (2020 г.) показал, что регулярная физическая активность у пациентов с МАЖБП способствует снижению уровня аланинаминотрансферазы (СРС -0,17; 95% ДИ -0,30–0,05), аспартатаминотрансферазы (СРС -0,25; 95% ДИ -0,38–0,13), гамма-глутамилтранспептидазы (СРС -0,22; 95% ДИ -0,36–0,08), общего холестерина (СРС -0,22; 95% ДИ -0,34–0,09), триглицеридов (СРС -0,18; 95% ДИ -0,31–0,06) и холестерина липопротеинов низкой плотности (СРС -0,26; 95% ДИ -0,39–0,13) [62].

Фармакотерапия МАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных заболеваний [1].

Применение пиоглитазона ассоциировано с целым спектром метаболических изменений у пациентов с МАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы [63]. Последний метаанализ J. Lian и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 4 исследований популяции пациентов с МАЖБП и предиабетом/СД 2-го типа, показал, что применение пиоглитазона способствовало значимому регрессу стеатоза печени и степени воспаления, однако не оказывало достоверного влияния на фиброз [64]. Тем не менее стоит отметить, что при длительном применении данный препарат обладает субоптимальным профилем безопасности. Так, согласно метаанализу F. Alam и соавт. (2019 г.) прием пиоглитазона достоверно связан с увеличением массы тела (взвешенная разность средних – ВРС 2,06 кг; 95% ДИ 1,11–3,01) и риском развития отеков (ОР 2,21; 95% ДИ 1,48–3,31) [65].

Терапия витамином Е (800 мг/сут) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, а также положительно влияет на гистологическую картину у пациентов со стеатогепатитом без сочетанного СД [54]. В одном из ме-

Таблица 2. Тактика применения УДХК при МАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
<i>МАЖБП без цитоллиза</i>		
Простой стеатоз, нет метаболического синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ	Требуется только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения массы тела. Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза. УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение; 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа; 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
Простой стеатоз на фоне метаболического синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Потенциальный антифибротический эффект. Гипохолестеринемическое действие. Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела. 10–15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза; 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа; 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
<i>МАЖБП с цитоллизом/фиброзом</i>		
МАЖБП с цитоллизом и метаболическим синдромом, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитоллиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Контроль цитоллиза в составе комплексной терапии. Потенциальный антифибротический эффект, гипохолестеринемическое действие, лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела; 10–15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза; 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа; 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
МАЖБП с цитоллизом с любым фиброзом, особенно F3–F4 по METAVIR	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитоллиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия ± холестаза + фиброз печени F1–F4 (эластография, фибротест, индекс соотношения АСТ к количеству тромбоцитов – APRI и т.п.)	Контроль цитоллиза/холестаза. Доказанный антифибротический эффект. Гипохолестеринемическое действие, лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела; 10–15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь

таанализов, обобщивших результаты 2 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что терапия витамином Е у пациентов с МАЖБП приводит к регрессу стеатоза (ВРС -0,60; 95% ДИ -0,85--0,35; $p < 0,0001$), лобулярного воспаления (ВРС -0,40; 95% ДИ -0,61--0,20; $p = 0,0001$) и баллонной дистрофии (ВРС -0,30; 95% ДИ -0,54--0,07; $p = 0,01$) [66]. Тем не менее согласно последним американским рекомендациям (AASLD, 2018 г.) витамин Е в настоящее время не рекомендован для лечения МАЖБП у пациентов с СД любого типа, МАЖБП, не подтвержденной биопсией, и МАЖБП на стадии цирроза печени [54].

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии МАЖБП целесообразно использовать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) – Урсофальк [1]. УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3–5% пула желчных кислот [67]. Как компонент медвежьей желчи УДХК применялась еще в Древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами МАЖБП. Так, УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами [67]. Препараты УДХК рекомендуются последними клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.), а также Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов (2021 г.) по диагностике и лечению МАЖБП [68, 69].

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии МАЖБП среди других гепатотропных препаратов [1]. Систематический обзор 12 рандомизированных контролируемых исследований (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза – в 2 [70]. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных

Рис. 4. Случаи назначения гепатотропных препаратов у пациентов с МАЖБП: общий подход.

Степень воспаления и некроза	Высокая	- Терапия до нормализации печеночных ферментов – от 1 до 3 мес - Для профилактики фиброза при наличии метаболического синдрома – 6–12 мес и более	Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза – длительно, 6–12 мес и более
	Низкая	- Наблюдение при отсутствии метаболического синдрома - УДХК при сопутствующей билиарной патологии - Возможно для профилактики фиброза при наличии метаболического синдрома	Терапия с оценкой регресса синдрома – длительно, 6–12 мес и более
		F0–2	F3–4
		Степень фиброза	

показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некроза по данным гистологии [70]. Важно отметить, что, по данным V. Ratziu и соавт. (2011 г.), применение высоких доз УДХК (28–30 мг/кг) при МАЖБП способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике [71]. Таким образом, назначение гепатотропной терапии с применением УДХК пациентам с МАЖБП целесообразно в рамках нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза [1]. Помимо этого, последние метаанализы A. Sánchez-García и соавт. (2018 г.), а также L. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации уровней маркеров гликемического статуса (глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина) и снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения МАЖБП [72, 73]. Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени (рис. 4). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправданно и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика обоснована при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения

массы тела (когда риск камнеобразования возрастает); табл. 2 [1]. Стоит отметить, что к настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референсный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата основан на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки.

Заключение

Таким образом, МАЖБП – это широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ. Частота выявления МАЖБП в большинстве регионов мира значительно превышает 20% и имеет тенденцию к росту. Базисом диагностики МАЖБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие СД 2-го типа, признаки метаболической дисрегуляции. В качестве немедикаментозных методов лечения пациентам с МАЖБП рекомендованы снижение массы тела (в случае наличия избыточной массы тела или ожирения), редукция потребления насыщенных жирных кислот и фруктозы, а также включение в рацион достаточного количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (псиллиума). Фармакотерапия МАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных заболеваний.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

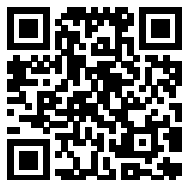
1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умярова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт, 2021 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Umyarova RM. Metabolicheskiy assotsirovannaya zhirovaya bolezny' pecheni. Moscow: Prima Print, 2021 (in Russian)].
2. Eslam M, Newsome 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
3. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):500-14. DOI:10.1016/j.tem.2021.04.008
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Pechen' i biliarnyy trakt pri metabolicheskom sindrome: posobie dlia vrachei. Moscow, 2020 (in Russian)].
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012
6. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun.* 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
7. Martin-Mateos R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2021;12:660179. DOI:10.3389/fimmu.2021.660179
8. Zhang H-J, Wang Y-Y, Chen C, et al. Cardiovascular and renal burdens of metabolic associated fatty liver disease from serial US national surveys, 1999–2016. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1593-601. DOI:10.1097/CM9.0000000000001513
9. Nguyen VH, Le MH, Cheung RC, Nguyen MH. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2172-81.e6. DOI:10.1016/j.cgh.2021.05.029
10. Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep.* 1836;1(476):485.
11. Rokitansky C. Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber. Bruchstück Med Jahrb des kaisl, königl Österr Staates. Wien, Austria: Carl Gerold, 1839.
12. Diseases of the liver. In: Pepper W, Starr L, eds. A System of Practical Medicine, Vol II. Philadelphia, PA: Lea Brothers & Co, 1885.
13. Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol.* 1938;14(3):347.
14. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Burt AD. Fatty liver disease: alcoholic and non-alcoholic. London, UK: Churchill Livingstone, 2011.
15. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8.
16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254-61. DOI:10.1111/liv.14478
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni. Moscow, 2017 (in Russian)].
18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37(5):1202-19. DOI:10.1053/jhep.2003.50193
19. Loria P, Leonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis.* 2005;23(1):72-82. DOI:10.1159/000084728
20. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. персп. гастроэнтерол. гепатол.* 2005;4:21-4 [Korneeva ON, Drapkina OM, Bueverov AO, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome. *Klin. persp. gastroenterol. hepatol.* 2005;4:21-4. (in Russian)].
21. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008
22. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):547-8. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30146-2
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, et al. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny. Moscow, 2020 (in Russian)].
24. Córdova-Gallardo J, Keaveny AP, Qi X, Méndez-Sánchez N. Metabolic associated fatty liver disease and acute-on-chronic liver failure: common themes for common problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(15):e84-93. DOI:10.1097/MEG.0000000000002335
25. Lin H, Zhang X, Li G, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Metabolic (Dysfunction)-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(6):972-82. DOI:10.14218/JCTH.2021.00201
26. Yang S, Cheng J, Zhang R, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver fibrosis: Prevalence and associated factors in the middle-aged and older US population. *Hepatol Res.* 2022;52(2):176-86. DOI:10.1111/hepr.13728
27. Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020;40(9):2082-9. DOI:10.1111/liv.14548
28. 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
29. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;84(3):749. DOI:10.1016/j.cgh.2021.12.002
30. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(6):31-41 (in Russian)].
31. Vilarinho S, Ajmera V, Zheng M, Loomba R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD. *Hepatology.* 2021;74(4):2241-50. DOI:10.1002/hep.32047
32. Shi Y, Wang Q, Sun Y, et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(4):378-87. DOI:10.1097/MCG.0000000000001270

33. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy arkhiv. (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Ozhirenie i komorbidnost': posobie dlia vrachei. Moscow, 2016 (in Russian)].
35. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение и гастроэнтерологическая коморбидность. М., 2021 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Ozhirenie i gastroenterologicheskaya komorbidnost. Moscow, 2021 (in Russian)].
36. Roeb E. Excess Body Weight and Metabolic (Dysfunction)-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Visc Med*. 2021;37(4):273-80. DOI:10.1159/000515445
37. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e573-82. DOI:10.1016/j.cgh.2021.02.030
38. Li L, Liu DW, Yan HY, et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510-9. DOI:10.1111/obr.12407
39. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491-502. DOI:10.1080/17474124.2018.1460202
40. Vilarinho S, Ajmera V, Zheng M, Loomba R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD. *Hepatology*. 2021;74(4):2241-50. DOI:10.1002/hep.32047
41. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883-94. DOI:10.1002/hep.24283
42. Dai G, Liu P, Li X, et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324. DOI:10.1097/MD.00000000000014324
43. Xue W-Y, Zhang L, Liu C-M, et al. Research progress on the relationship between TM6SF2 rs58542926 polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(2):97-107. DOI:10.1080/17474124.2022.2032661
44. Xia M, Ma S, Huang Q, et al. NAFLD-related gene polymorphisms and all-cause and cause-specific mortality in an Asian population: the Shanghai Changfeng Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(6):705-21. DOI:10.1111/apt.16772
45. Wang J, Ye C, Fei S. Association between APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease risk: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020;20(4):1800-8. DOI:10.4314/ahs.v20i4.34
46. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(S1):S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
47. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(8):873-83. DOI:10.1002/hep4.1199
48. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389-96. DOI:10.1007/s10620-016-4125-2
49. Liu SS, Ma XF, Zhao J, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):118. DOI:10.1186/s12944-020-01288-6
50. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696-703. DOI:10.1111/apt.14937
51. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):283-92.e10. DOI:10.1016/j.cgh.2021.05.002
52. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;2:36-9 [Maev IV, Andreev DN. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiya, klinicheskie formy i medikamentoznaya korrektsiya. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya (Pril.)*. 2012;2:36-9 (in Russian)].
53. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. 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
54. 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
55. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045
56. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач*. 2017;7:2-6 [Andreev D, Maevskaya E, Dicheva D, Kuznetsova E. Dietotherapy as a priority treatment for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Doctor*. 2017;7:2-6 (in Russian)].

57. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017;2:12-8 [Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI, Maev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Therapist*. 2017;2:12-8 (in Russian)].
58. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904. DOI:10.1007/s00125-011-2446-4
59. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(9):2769. DOI:10.3390/nu12092769
60. Gibb RD, McRorie JW, 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
61. Xu B, Cao J, Fu J, et al. The effects of nondigestible fermentable carbohydrates on adults with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2022;80(2):165-77. DOI:10.1093/nutrit/nuab018
62. Wang ST, Zheng J, Peng HW, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):66. DOI:10.1186/s12876-020-01204-3
63. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):44-51. DOI:10.1016/j.dld.2020.08.021
64. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:615409. DOI:10.3389/fendo.2021.615409
65. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):5389. DOI:10.1038/s41598-019-41854-2
66. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017;16(4):538-47. DOI:10.5604/01.3001.0010.0284
67. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108-16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(4):108-16 (in Russian)].
68. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
69. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
70. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI:10.1186/1471-230X-13-140
71. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
72. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
73. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹, Д.С. Бордин¹⁻³, С.В. Лямина¹, Д.Т. Дичева¹, А.К. Фоменко¹, А.С. Багдасарян¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Систематизировать данные о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у российского контингента пациентов в рамках метаанализа.

Материалы и методы. Основной поиск оригинальных исследований проводился в электронной базе данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе Научной электронной библиотеки (НЭБ – Elibrary.ru). Для «серого» поиска использовалась поисковая система Google (Google.com). Все российские контролируемые исследования, сравнивающие эффективность и/или безопасность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, включались в итоговый анализ.

Результаты. В 6 включенных контролируемых исследованиях с кумулятивной популяцией (учитывая двойные сравнения между несколькими группами) 531 пациент (273 – в группах с ребамипидом, 258 – в группах без ребамипида) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% доверительный интервал – ДИ 86,311–93,560) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681% (95% ДИ 76,499–86,141) у пациентов, получавших схемы эрадикации без ребамипида. Метаанализ показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,863$; $I^2=0,00\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов. Помимо этого метаанализ включенных исследований показал, что в группах, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений (отношение шансов 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$). Этот эффект ребамипида, несомненно, заслуживает особого внимания и требует дополнительного изучения, так как результат получен на границе статистической значимости при субанализе трех работ с большим перевесом в сторону снижения риска в одной из них (с самой крупной выборкой пациентов).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента пациентов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, эрадикационная терапия, побочные явления, ребамипид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2022;24(5):333–338. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials

Dmitry N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹, Dmitry S. Bordin¹⁻³, Svetlana V. Lyamina¹, Diana T. Dicheva¹, Aleksei K. Fomenko¹, Armine S. Bagdasarian¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Aim. To perform a meta-analysis of the data on Rebamipide efficacy and safety as a part of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russian patients.

Materials and methods. A search for original studies was conducted in the electronic database of the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Scientific Electronic Library (SEL — Elibrary.ru). Google (Google.com) was used for the "grey" search. All Russian controlled studies comparing the efficacy and/or safety of Rebamipide as a part of the regimen of *H. pylori* eradication therapy were included in the final analysis.

Results. In 6 included controlled trials with a cumulative population (considering double comparisons between multiple groups) of 531 patients (273 in Rebamipide groups and 258 in groups without Rebamipide), the pooled eradication effectiveness was 90.376% (95% confidence interval – CI 86.311–93.560) in patients receiving Rebamipide and 81.681% (95% CI 76.499–86.141) in patients receiving eradication regimens without Rebamipide. The meta-analysis showed that the Rebamipide addition to eradication regimens significantly improved efficacy (odds ratio 2.162, 95% CI 1.268–3.685; $p=0.005$). No significant heterogeneity was found between study results ($p=0.863$; $I^2=0.00\%$); therefore, a fixed effects model was used in the resulting analysis. In addition, the meta-analysis of included studies showed a reduction of adverse events (odds ratio 0.569, 95% CI 0.333–0.970) in the groups receiving Rebamipide; $p=0.038$). This effect of Rebamipide deserves special attention and requires additional study, as the result was at the border of statistical significance in the subanalysis of three studies with a large margin of risk reduction in one of them (with the largest sample of patients).

Conclusion. The present meta-analysis demonstrated that the Rebamipide addition to *H. pylori* eradication regimens significantly improves the treatment effectiveness in the Russian patient population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, eradication therapy, adverse events, Rebamipide

For citation: Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Lyamina SV, Dicheva DT, Fomenko AK, Bagdasarian AS. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. Consilium Medicum. 2022;24(5):333–338. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

[✉]Dmitry N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Введение

Helicobacter pylori является одним из наиболее распространенных патогенов человека, вызывающих целый ряд заболеваний гастродуоденальной зоны [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору 44,3% (95% доверительный интервал – ДИ 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано данным микроорганизмом [3]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 35,3% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира [4].

Для разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с *H. pylori*, всем инфицированным пациентам рекомендуется назначение эрадикационной терапии [5–9]. Вместе с тем вследствие роста антибиотикорезистентности данного патогена последние данные крупных исследований и метаанализов свидетельствуют о прогрессивном снижении эффективности схем эрадикации [10–13]. С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [14, 15]. В этом направлении убедительные данные, подтвержденные крупнейшими метаанализами, продемонстрированы при добавлении препарата висмута в состав схем, использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), в наименьшей степени зависящих от фенотипических вариантов клиренса (рабепразол и эзомепразол), удвоении суточной дозировки ИПП в рамках эрадикации, добавлении пробиотиков в состав схем эрадикации [16–21]. Помимо этого достаточно перспективным представляется добавление гастропротектора ребамипида к схемам эрадикации [22, 23]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию интерлейкина-8, индуцированную *H. pylori* [24, 25]. В двух независимых метаанализах, проведенных к настоящему времени, показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов – ОШ 1,737, 95% ДИ 1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343) [26, 27]. Однако эти работы систематизировали исследования из разных регионов мира без дополнительной эффективной субпопуляционной оценки

по индивидуальным странам. Этот аспект является очень важным, учитывая этнические различия в паттернах метаболизма лекарственных препаратов, которые могут обуславливать вариативность эффективности эрадикационной терапии [28, 29]. Беря во внимание этот факт, основной целью настоящего метаанализа мы определяем систематизацию данных о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов.

Материалы и методы

Поиск исследований. Основной поиск оригинальных исследований проводился в электронной базе данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе Научной электронной библиотеки (НЭБ – Elibrary.ru). Для «серого» поиска использовалась поисковая система Google (Google.com), в которой анализировался пул работ из абстракт-буков и постеров. В названных электронных базах нами анализировались заголовки и абстракты (аннотации). Для поиска использовались следующие комбинации ключевых слов: «ребамипид» и «*Helicobacter*» или «ребамипид» и «эрадикация». Глубина поиска составила 7 лет: с января 2016 г. (год появления ребамипида на российском рынке) до июля 2022 г. (включительно).

Критерии отбора исследований. Критериями включения в метаанализ были российские контролируемые исследования как минимум с двумя группами сравнения; назначение ребамипида одновременно с назначением эрадикационной схемы; первичная диагностика и последующий контроль эрадикации при помощи валидированных тестов (уреазный дыхательный тест, быстрый уреазный тест, гистологическое или культуральное исследование); контроль эрадикации не ранее чем через 4 нед после окончания курса эрадикационной терапии.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в ОШ и 95% ДИ улучшения эффективности при использовании ребамипид-содержащих схем эрадикационной терапии в сравнении со схемами без ребамипида. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Лямина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8300-8988

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9224-7382

Фоменко Алексей Константинович – преподаватель каф. фармакологии, аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

Багдасарян Армине Сейрановна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0528-2903

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

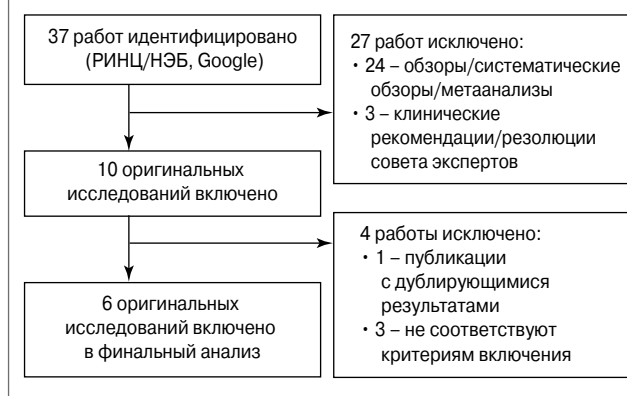
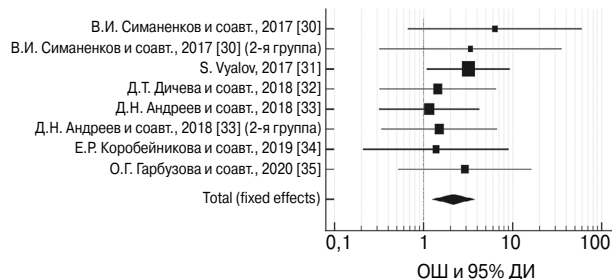
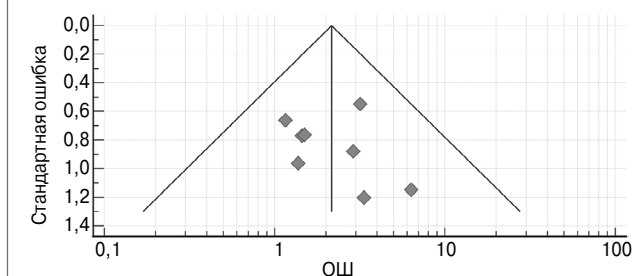
Dmitry S. Bordin – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Tver State Medical University. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Svetlana V. Lyamina – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8300-8988

Diana T. Dicheva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-9224-7382

Aleksei K. Fomenko – Lecturer, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Armine S. Bagdasarian – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0528-2903

Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.**Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. Pylori*.****Рис. 3. Воронкообразный график для оценки вероятности наличия публикационной ошибки.**

ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга-Мазумдара и теста регрессии Эггера.

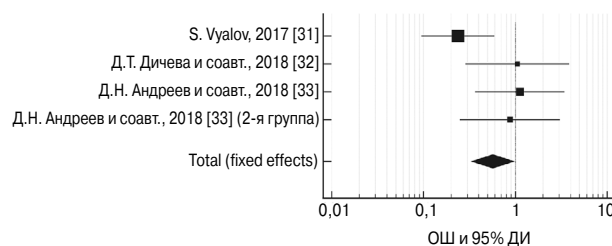
Результаты

Поиск исследований. Поиск по электронным базам данных выявил 37 работ для последующего анализа. Из них 27 исследований исключено, так как они не являлись оригинальными клиническими исследованиями (24 – обзоры/систематические обзоры/метаанализы; 3 – клинические рекомендации/резолуции совета экспертов). Отобранные 10 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 4 исследования было исключено (рис. 1). В итоге 6 оригинальных исследований включено в настоящий метаанализ [30–35] (табл. 1).

Эффективность. В 6 контролируемых исследованиях с кумулятивной популяцией (учитывая двойные сравнения между несколькими группами) 531 пациент (273 – в группах с ребамипидом, 258 – в группах без ребамипида) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% ДИ 86,311–93,560) у пациентов, принимавших реба-

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Автор, год, исследование	Схема(ы) с включением ребамипида	Схема(ы) сравнения
В.И. Симаненков и соавт., 2017 [30]	Тройная терапия с омепразолом и препаратом висмута – 10 дней; ребамипид – 4 нед	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней Тройная терапия с омепразолом и препаратом висмута – 10 дней
S. Vyalov, 2017 [31]	Тройная терапия с эзомепразолом – 14 дней; ребамипид – 14 дней	Тройная терапия с эзомепразолом – 14 дней
Д.Т. Дичева и соавт., 2018 [32]	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней; ребамипид – 10 дней	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней
Д.Н. Андреев и соавт., 2018 [33]	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней; ребамипид – 10 дней Тройная терапия с омепразолом – 10 дней; ребамипид – 4 нед	Тройная терапия с омепразолом – 10 дней
Е.Р. Коробейникова и соавт., 2019 [34]	Тройная терапия с пантопрозолом – 14 дней; ребамипид – 14 дней	Тройная терапия с пантопрозолом – 14 дней
О.Г. Гарбузова и соавт., 2020 [35]	Тройная терапия с рабепразолом – 14 дней; ребамипид – 4 нед	Тройная терапия с рабепразолом – 14 дней

Рис. 4. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ безопасности включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

мипид, и 81,681% (95% ДИ 76,499–86,141) у пациентов, получавших схемы эрадикации без ребамипида. Метаанализ показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$); рис. 2. Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,863$; $I^2=0,00\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов. При исключении из метаанализа исследования, в котором ребамипид использовался в схеме тройной терапии с добавлением висмута, значимый результат сохранялся (ОШ 1,924, 95% ДИ 1,088–3,404; $p=0,025$; $I^2=0,00\%$).

Вероятность наличия публикационной ошибки оценена при помощи построения воронкообразного графика, а также расчета теста Бегга-Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразного графика (рис. 3) выраженной асимметрии не выявлено. Помимо этого, значимая публикационная ошибка исключена по результатам теста Бегга-Мазумдара (Kendall's tau $b = 0,3571$; $p=0,2160$) и теста регрессии Эггера ($p=0,6278$).

Безопасность. Из 6 контролируемых исследований данные о частоте развития побочных явлений на фоне эрадикационной терапии были доступны только в 3 работах [31–33]. Метаанализ частоты побочных явлений продемонстрировал, что в группах, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений на границе статистической значимости (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$); рис. 4. Значимой гетерогенности

между результатами исследований не выявлено ($p=0,1015$; $I^2=51,74\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов.

Обсуждение

Инфекция *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором различных заболеваний гастроудоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1, 2, 7]. Согласно последним национальным и международным рекомендациям эрадикационная терапия должна назначаться всем *H. pylori*-инфицированным пациентам [8, 36]. Традиционно в клинической практике для эрадикации данного патогена используется комбинация ИПП и антибактериальных препаратов [6]. Однако, как показывают последние крупные исследования, частота неэффективного лечения при использовании данной комбинации составляет примерно 20–30% [16]. Во многом это определено ростом количества резистентных штаммов микроорганизма в популяции [37, 38]. Учитывая отсутствие принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. Pylori*, особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [14–16]. Как показывают проведенные метааналитические работы, достаточно перспективным представляется включение ребамипида в схемы эрадикационной терапии [26, 27]. Данный препарат не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также оказывает противовоспалительное действие, заключающееся в снижении продукции интерлейкина-8, индуцированной *H. pylori* [24, 25].

Основной целью настоящего метаанализа являлась актуализация данных о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов, так как в ранних метааналитических работах происходила систематизация результатов из разных стран без эффективной субпопуляционной оценки по индивидуальным странам. Результаты данного метаанализа, обобщившего 6 контролируемых исследований, показали, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). Эти результаты полностью согласуются с ранними метаанализами (ОШ 1,737, 95% ДИ 1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343) [26, 27]. Вместе с тем в нашей работе впервые показано, что у пациентов, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений на границе статистической значимости (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$). Хотя стоит отметить, что этот результат требует осторожной интерпретации и дополнительного изучения, так как получен на границе статистической значимости при субанализе трех работ с большим перевесом в сторону снижения риска в одной из них (с самой крупной выборкой пациентов). С другой стороны, в литературе имеются данные о способности ребамипида редуцировать диспепсические симптомы и клинические проявления со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, однако при этом препарат, как правило, использовался достаточно длительно [39–42].

В метаанализе имеются недостатки, в частности существенная гетерогенность между включенными в анализ контролируемые исследованиями, заключающаяся в длительности эрадикационной терапии и выборе ИПП. Помимо этого, в одной работе использовалась модифицированная тройная терапия с одновременным использованием как ребамипида, так и препарата висмута [30]. Несмотря на это, настоящая работа впервые показала, что ребамипид достоверно повышает эффективность эрадикации при добавлении к тройной схеме терапии у российского контин-

гента пациентов. Для последующей объективизации роли ребамипида в рамках повышения эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* и влияния на регресс побочных явлений требуются дальнейшие, более крупные, контролируемые исследования в нашей стране.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента пациентов.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th ed. 2020.
2. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. DOI:10.3390/diagnostics11081458
3. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
4. Bordin D, Plavnik R, Tivanova E, et al. Trends in the prevalence of Helicobacter pylori in Russia. *Helicobacter*. 2020;25(Suppl. 1):e12745:64-65.
5. Lee YC, Chen THH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676-82.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori. *Медицинский Совет*. 2012;8:10-9 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya infektsii Helicobacter pylori. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;8:10-9 (in Russian)].
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;6:24-33 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, et al. Evoliutsiia predstavlenii o definitsii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiei Helicobacter pylori (po materialam Kiotskogo konsensusa, 2015). *Farmateka*. 2016;6:24-33 (in Russian)].
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70-99 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53-74 [Ivashkin VT, Mayev IV, Kaprin AD, et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

10. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, et al. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):e880-93.
11. Puig I, Baylina M, Sánchez-Delgado J, et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2740-53.
12. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al; Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2020;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
13. Бордин Д.С., Эмбунтикс Ю.В., Вологжанина Л.Г., и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16-24 [Bordin DS, Embutnicks YuV, Vologzhanina LG, et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2019;91(2):16-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000156
14. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;2:76-83 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Vozmozhnosti optimizatsii eradikatsionnoi terapii infektsii *Helicobacter pylori* v sovremennoi klinicheskoi praktike. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2017;2:76-83 (in Russian)].
15. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):455-68 [Bordin DS, Krolevets TS, Livzan MA. Gotovy li vrachi pervichnogo звена sobliudat' protokoly diagnostiki i lecheniia zabolevaniy, assotsirovannykh s *Helicobacter pylori*: rezul'taty oprosa 2020–2021 godov. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2021;49(7):455-68 (in Russian)].
16. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). DOI:10.1111/hel.12392
17. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311019
18. Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(6):e751-7. DOI:10.1097/MJT.0000000000000389
19. Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(4):466-75. DOI:10.1016/j.clinre.2017.04.004
20. Zhu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis*. 2017;18(4):195-202. DOI:10.1111/1751-2980.12466
21. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):158-63 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.000608
22. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
23. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97-104 [Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2020;92(12):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000455
24. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895-9.
25. Lee KH, Kim JY, Kim WK, et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441-8.
26. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl. 4:20-4. DOI:10.1111/jgh.12769
27. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
28. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5-9 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Faktory mikro- i makroorganizma, vliiaushchie na effektivnost' antikhelikobakternoi terapii. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5-9 (in Russian)].
29. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
30. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека*. 2017;5(17):65-71 [Simanenkova VI, Bakulina NV, Fil' TS, Khubieva AKH. Otsenka effektivnosti eradikatsii *H. pylori* pri dobavlenii k skheme lecheniia tsitoprotektivnogo preparata rebamipid: rezul'taty issledovaniia BASTION. *Farmateka*. 2017;5(17):65-71 (in Russian)].
31. Vyalov SS. Efficacy and tolerability of rebamipide in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized clinical trial. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(Suppl. 1). Available at: <https://ueg.eu/library/efficacy-and-tolerability-of-rebamipide-in-triple-therapy-for-eradication-of-helicobacter-pylori-a-randomized-clinical-trial/153228>. Accessed: 20.07.2022.
32. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.Б., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* пилотное исследование. *Медицинский Совет*. 2018;(3):86-89 [Dicheva DT, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova EB, Maev IV. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. *Medical Council*. 2018;(3):86-89 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-3-86-89
33. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
34. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Комплексная терапия *helicobacter pylori*-ассоциированных эрозивных поражений гастродуоденальной зоны с применением ребамипида и интерактивных обучающих технологий у юношей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9):27-31 [Korobeynikova ER, Shkatova EYu. The treatment of *helicobacter pylori*-associated erosive lesions of gastroduodenal zone with the use of interactive learning technologies and rebamipide in young men. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):27-31 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-169-9-27-31
35. Гарбузова О.Г., Кажмова Е.Р. Эффективность добавления ребамипида к эрадикационной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. *Вестник научных конференций*. 2020;11-1(63):42-5 [Garbuzova OG, Kaikimova ER. Effektivnost' dobavleniia rebamipida k eradikatsionnoi terapii 1-i linii u patsientov s *H. pylori*-assotsirovannyimi erozivno-yazvennymi porazheniyami gastroduodenal'noi zony. *Vestnik nauchnykh konferentsii*. 2020;11-1(63):42-5 (in Russian)].
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1): 6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
37. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. *Медицинский Совет*. 2013;10:11-5 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Kliniko-molekulyarnye aspekty rezistentnosti *Helicobacter pylori* k antibakterial'nym preparatam. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;10:11-5 (in Russian)].
38. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;2:34-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Antibiotikorezistentnost' *Helicobacter pylori*: ot klinicheskogo znachenii do molekulyarnykh mekhanizmov. *Lechashchii vrach*. 2014;2:34-9 (in Russian)].
39. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250-60.
40. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
41. Park S, Park SY, Kim YJ, et al. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):240-7. DOI:10.4093/dmj.2016.40.3.240
42. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Индекс висцеральной чувствительности у больных, сформировавших синдром раздраженного кишечника после перенесенной инфекции COVID-19

Я.Ю. Феклина[✉], М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, О.В. Ташчан

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

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ показателя индекса висцеральной чувствительности (VSI) у пациентов с ранее установленным диагнозом синдрома раздраженного кишечника (СРК) и у больных с симптомами СРК, появившимися после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы №1. Обследованы 200 больных, перенесших инфекцию COVID-19. Критериями отбора являлись рекомендации Римского консенсуса IV (2016 г.). Критериям СРК (Рим-IV) соответствовали 14 больных. В качестве группы сравнения выбраны 40 больных с верифицированным диагнозом СРК до пандемии COVID-19 (2-я группа). Группа контроля включала 50 здоровых респондентов (3-я группа). В 1-ю группу включены 14 больных; во 2-ю группу – 40 больных, всего 54 пациента: 37 женщин и 17 мужчин. Группа контроля представлена 50 пациентами, из них 23 мужчины и 27 женщин. Оценивался показатель VSI в исследуемых группах.

Результаты. При сравнении двух исследуемых групп (1 и 2-я группы) не выявлено статистически значимых различий между показателями VSI ($p > 0,05$). В 1 и 2-й группах средние значения показателя VSI равны $24,57 \pm 5,47$ и $33,98 \pm 2,5$ соответственно. По результатам проведенного исследования, отсутствие значимых различий позволяет с позиции биопсихосоциальной модели предположить, что больные исходно предрасположены к развитию СРК.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция является одним из триггеров развития СРК спустя 6 мес после перенесенной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, COVID-19, диарея, запор, индекс висцеральной чувствительности

Для цитирования: Феклина Я.Ю., Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Ташчан О.В. Индекс висцеральной чувствительности у больных, сформировавших синдром раздраженного кишечника после перенесенной инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2022;24(5):339–342. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201797

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Visceral sensitivity index of patients with irritable bowel syndrome after COVID-19 infection

Iana Yu. Feklina[✉], Marina G. Mnatsakanyan, Alexander P. Pogromov, Olga V. Tashchyan

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

Abstract

Aim. To perform comparative analysis of visceral sensitivity index (VSI) of patients with previously diagnosed irritable bowel syndrome (IBS) and of patients with IBS symptoms after COVID-19 infection.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of University Clinical Hospital №1; 200 patients with COVID-19 infection were examined. Selection criteria were the recommendations of the Rome Consensus IV (2016). Fourteen patients met the criteria for IBS (Rome IV). Forty patients with a verified diagnosis of IBS before the COVID-19 pandemic (Group 2) were selected as a comparison group. The control group included 50 healthy respondents (group 3). Group 1 included 14 patients; Group 2 included 40 patients (54 patients in total): 37 women and 17 men. The control group included 50 patients: 23 men and 27 women. VSI was estimated in the studied groups.

Results. No statistically significant difference of VSI index ($p > 0.05$) was revealed while comparing two studied groups (group 1 and group 2). In group 1 and group 2 the mean values of VSI were 24.57 ± 5.47 and 33.98 ± 2.55 respectively. Absence of significant differences allows to assume from the position of biopsychosocial model that the patients were initially predisposed to IBS development.

Conclusion. A new coronavirus infection is one of the triggers for the development of IBS 6 months after COVID-19 infection.

Keywords: irritable bowel syndrome, COVID-19, diarrhea, constipation, visceral sensitivity index

For citation: Feklina IYu, Mnatsakanyan MG, Pogromov AP, Tashchyan OV. Visceral sensitivity index of patients with irritable bowel syndrome after COVID-19 infection. Consilium Medicum. 2022;24(5):339–342. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201797

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Феклина Яна Юрьевна** – аспирант каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: janafeklina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2344-1629

Мнацаканян Марина Генриковна – д-р мед. наук, зав. отд-нием гастроэнтерологии, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9337-7453

Погромов Александр Павлович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7426-4055

[✉]**Iana Yu. Feklina** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: janafeklina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2344-1629

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

Alexander P. Pogromov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7426-4055

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее распространенное функциональное гастроинтестинальное расстройство. По данным разных авторов, распространенность СРК в мире варьируется в пределах 5–15% популяции [1]. Основной гипотезой развития СРК является «биопсихосоциальная модель», включающая в себя сложное взаимодействие между физиологическими, психологическими, генетическими и социальными факторами [2].

При СРК значительно снижается качество жизни больных [3]. Страх императивных позывов, частота стула вызывают беспокойство и создают трудности у этой группы больных в работе и общении. Нередко пациенты с СРК связывают обострение симптомов с определенными стрессовыми и травматическими жизненными событиями. Показано, что пациенты с СРК демонстрируют патологическую бдительность и внимание к симптомам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 4]. Тревожность играет важную роль не только в возникновении, но и в усугублении и поддержании симптомов СРК. Однако не у всех больных с СРК после тестирования выявляют тревожное расстройство, и многие авторы сообщают о нормальном уровне тревожности по стандартизированным шкалам [5]. Опросники, используемые для оценки тревожности у таких больных, содержат пункты, предназначенные для измерения общего уровня тревожности (например, личностная тревога) и не зависящие от ощущений, связанных с переживаниями по поводу симптомов ЖКТ. Предположительно, гастроинтестинальная тревога, а не общая тревога или депрессия может быть лучшим маркером характерных когнитивно-аффективных процессов при СРК. В связи с этим в 2003 г. J. Labus предложила и валидизировала новый короткий опросник для оценки уровня тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов при СРК – индекс висцеральной чувствительности (Visceral Sensitivity Index – VSI) [5, 6]. В дальнейшем валидность и надежность VSI, его независимый характер от общей тревоги и депрессии были подтверждены в нескольких исследованиях [5, 6]. С этого времени опросник VSI широко используется в оценке психоэмоционального статуса больных при этом расстройстве.

В настоящий момент опубликованы результаты исследований, в которых авторы показывают рост числа функциональных расстройств ЖКТ, в том числе СРК, после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). К вероятным механизмам, приводящим к формированию СРК у лиц, перенесших COVID-19, относят дисбаланс кишечной микробиоты у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, широкий спектр лекарств, используемых в острую фазу COVID-19, и психологический стресс, связанный с заболеванием [7, 8]. В связи с этим представлялось интересным сопоставить характер изменений VSI у больных с «классическим» вариантом СРК и СРК, возникшим вследствие перенесенной инфекции COVID-19.

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателя индекса висцеральной чувствительности у пациентов с ранее установленным диагнозом СРК и у больных с симптомами СРК, появившимися после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы №1. Обследованы 200 больных с различными гастроинтестинальными симптомами, перенесшие инфекцию COVID-19. Из них диагностическим критериям СРК соответствовали 14 больных. Критериями

отбора являлись рекомендации Римского консенсуса IV (2016 г.) [2] и их уточнение [9], которые включали рецидивирующую абдоминальную боль в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес, ассоциированную с 2 и более симптомами: дефекацией, изменением частоты и формы стула – при условии их наличия в течение последних 3 мес с началом симптомов не менее 6 мес назад.

Основная группа (1-я группа) включала больных с симптомами СРК после перенесенной инфекции COVID-19. В группе представлены 14 больных в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $42,9 \pm 4,42$), женщин – 9, мужчин – 5. Клинические варианты СРК представлены СРК с диареей (СРК-Д) – 7, СРК с запором (СРК-З) – 6, смешанный вариант СРК (СРК-М) – 1. Только у 5 из 14 больных в острый период вирусной инфекции присутствовали симптомы ЖКТ (СРК-Д – 3, СРК-З – 1, СРК-М – 1).

Группа сравнения (2-я группа) включала больных, у которых диагноз СРК верифицирован до пандемии COVID-19. В группе представлены 40 больных в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $41,8 \pm 2,39$), из них женщин – 28, мужчин – 12. Клинические варианты СРК у пациентов распределены следующим образом: СРК-Д – 19, СРК-З – 6, СРК-М – 15.

Группа контроля (3-я группа) представлена 50 пациентами, из них 23 мужчины и 27 женщин в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст $35,5 \pm 13,41$). Данную группу составили лица, не имеющие гастроинтестинальных жалоб. При активном расспросе выяснено отсутствие болей в животе и нарушений стула на момент исследования и в течение не менее 6 мес до него.

Для исключения органической патологии в основной группе проводился комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включавший общий и биохимический анализы крови, общий анализ кала, фекальный кальпротектин, активность эластазы в кале, анализ кала на токсин А и В *Clostridioides difficile*, а также электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, колоноскопию с биопсией, эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, морфологическое исследование биоптатов.

Опросник VSI представлен 15 вопросами-утверждениями, которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта от «совершенно не согласен» – 1 балл до «полностью согласен» – 5 баллов. Обработка результатов проводится по алгоритму. В результате тестирования опрошенный получает итоговый балл от 0 (отсутствие тревоги по поводу симптомов заболевания) до 75 (высокая степень тревоги по поводу симптомов заболевания).

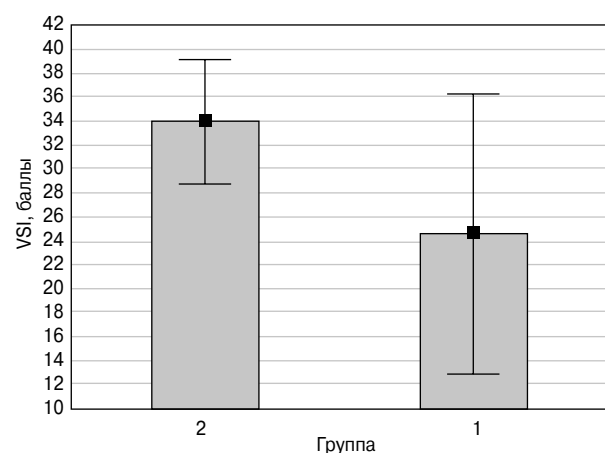
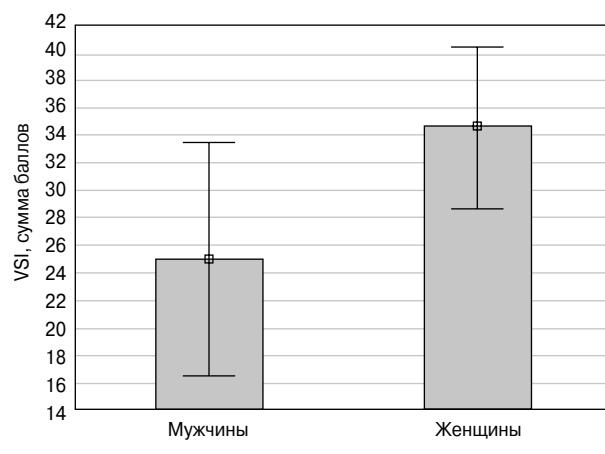
Статистический анализ

Полученные данные обработаны параметрическими и непараметрическими методами статпакета Statistica Release 7. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$. Рассчитывались критерий Стьюдента, критерий Манн-Уитни, критерий Фишера, коэффициент корреляции.

Результаты

Из 200 больных критериям СРК соответствовали 14 больных (1-я группа). Проведенное расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование не выявило органической патологии у этих больных. Таким образом, по нашим данным, только у 7% верифицирован СРК среди больных, переболевших COVID-19.

Первая и вторая группы идентичны по гендерному и возрастному составу. При анализе вариантов СРК в 1-й группе

Рис. 1. Сравнение средних значений показателя VSI в 1 и 2-й группе.**Рис. 2. Сравнение средних значений VSI у мужчин и женщин.**

значимо реже встречались больные с СРК-М – 7,14% (n=1) по сравнению со 2-й группой – 37,50% (n=15). Несмотря на разницу в числе, сравниваемые группы репрезентативны ($p>0,05$).

VSI

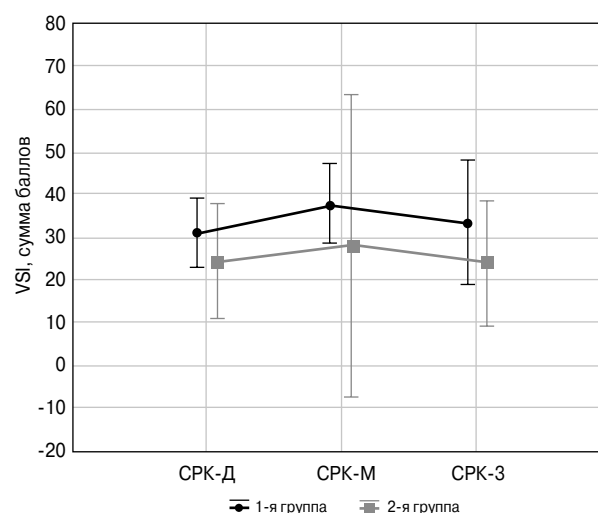
В группе здоровых среднее значение показателя VSI составило $7,52 \pm 5,34$ и оказалось значительно меньше, чем в 1 и 2-й группах ($p<0,05$). Анализ VSI в 1-й группе показал, что медианные и средние значения равны 19,50 и $24,57 \pm 5,47$ соответственно, при этом максимальный балл составил 74, минимальный – 0. Во 2-й группе показатели медианы и средние значения незначимо больше, чем в 1-й группе – 33,50 и $33,98 \pm 2,55$ соответственно, максимальный балл равен 67, минимальный – 6.

Сравнительный анализ средних значений исследуемых групп (рис. 1) показал статистически незначимые отклонения ($p>0,05$).

Пол и VSI

Выяснение связи суммарной оценки VSI с полом показало, что в 1-й группе среднее значение показателя VSI у мужчин – $14,40 \pm 6,298$, у женщин – $30,22 \pm 7,191$. Во 2-й группе: у мужчин – $29,33 \pm 4,506$, у женщин – $35,96 \pm 3,060$ ($p>0,05$).

Как следует из данных рис. 2, имеется заметная ($p<0,10$), хотя статистически все же незначимая тенденция к тому, что мужчины дают меньший суммарный балл, чем женщины.

Рис. 3. Средние значения показателя VSI в 1 и 2-й группах в зависимости от варианта СРК.

Вариант СРК и VSI

Связь суммарного балла с вариантом СРК отображена на рис. 3, где можно заметить незначимые различия среднего значения показателя VSI (сумма баллов) в зависимости от варианта СРК.

Как следует из данных рис. 3, зависимость среднего значения от варианта СРК не выявлена, $p(F)$ равен 0,33.

Обсуждение

По нашим данным, в соответствии с критериями Рим-IV (2016 г.) СРК выявлен у 14 больных из 200 обследуемых, что составляет 7% случаев.

В исследовании U. Ghoshal и соавт. (2021 г.) методом анкетирования проанализированы 280 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Согласно критериям Рим-III (2006 г.) у 15 (5,3%) больных, перенесших COVID-19, диагностирован СРК [7].

Как при «классическом» варианте СРК, так и при постковидном СРК женщины преобладали в обеих группах (1-я группа – 64,3% 2-я группа – 70%). В доступной нам литературе нет данных о гендерном составе больных, у которых возник СРК после перенесенной инфекции COVID-19.

В нашем исследовании у больных в 1-й группе преобладали диарейный (50,0%) и запорный варианты (42,86%). Литературные данные о том, какие варианты СРК формируются у больных, перенесших COVID-19, нами не найдены. Что касается других вирусов, в частности норовируса, С. Porter и соавт. (2012 г.) показали, что после перенесенной норовирусной инфекции у больных преобладающим расстройством стал запор [10].

В нашем исследовании сравнительный анализ показателя VSI не выявил статистически значимых различий у больных в исследуемых группах ($p>0,05$). В доступной нам литературе не обнаружено исследований, изучающих показатель VSI у больных, сформировавших СРК в постковидном периоде.

Заключение

Таким образом, до момента настоящего обсуждения мы сознательно избегали термина «постинфекционный СРК». Этот подход обусловлен тем, что пока нет убедительных сведений, подтверждающих развитие СРК после перенесенной инфекции COVID-19, как это известно для норовируса [10]. К тому же преобладающим вариантом постинфекционного СРК является диарейный и смешанный [11, 12], в то время как, по нашим данным, диарейный и запорный варианты встречаются одинаково часто. Отсутствие значимых

различий в исследуемых группах позволяет с позиции биопсихосоциальной модели предположить, что больные исходно предрасположены к развитию СРК. Перенесенная новая коронавирусная инфекция явилась разрешающим фактором формирования СРК. Вероятно, СРК мог бы сформироваться в дальнейшем без связи с новой коронавирусной инфекцией.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2017;66(6):1075-82. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311240
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
3. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Anxiety-related factors associated with symptom severity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(8):e13872. DOI:10.1111/nmo.13872
4. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(2):131-9. DOI:10.5056/jnm.2011.17.2.131
5. Labus JS, Bolus R, Chang L, et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):89-97. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x
6. Labus JS, Mayer EA, Chang L, et al. The Central Role of Gastrointestinal-Specific Anxiety in Irritable Bowel Syndrome: Further Validation of the Visceral Sensitivity Index. *Psychosom Med*. 2007;69(1):89-98. DOI:10.1097/PSY.0b013e31802e2f24
7. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489-98. DOI:10.1111/jgh.15717
8. Settanni CR, Ianaro G, Ponziani FR, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021;27(43):7433-45. DOI:10.3748/wjg.v27.i43.7433
9. Drossman DA, Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022;162(3):675-9. DOI:10.1053/j.gastro.2021.11.019
10. Porter CK, Faix DJ, Shiao D, et al. Postinfectious gastrointestinal disorders following norovirus outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):915-22. DOI:10.1093/cid/cis576
11. Rusu F, Mocanu L, Dumitraşcu DL. Phenotypic features of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Med Pharm Rep*. 2019;92(3):239-45. DOI:10.15386/MPR-1317
12. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-54.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.039

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022

Желтуха как атипичное проявление новой коронавирусной инфекции. Клинический случай

И.М. Пичугина, И.М. Огольцова✉

ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

Аннотация

Во многих случаях клиническая картина SARS-CoV-2, тропного к эпителию дыхательных путей, типична и затрагивает лишь дыхательную систему, но если изучить статистику, то можно обнаружить и другие клинические проявления. В частности, вирус также может поражать и желудочно-кишечный тракт. В 2002 г. была зафиксирована вспышка атипичной пневмонии, и более чем у 70% пациентов наблюдали диспепсические расстройства. В 2012 г. при вспышке ближневосточного респираторного синдрома у 1/4 пациентов зарегистрировали аналогичные симптомы, причем встречались случаи, когда на первый план выходили именно диспепсические явления и лишь потом – респираторные. Уже в 2012 г. такое «поведение» коронавирусной инфекции затрудняло постановку правильного диагноза. SARS-CoV (2002 г.), MERS-CoV (2012 г.) и новый SARS-CoV-2 (2019 г.) относятся к роду *Betacoronavirus*, а последовательность генома SARS-CoV-2 на 82% схожа с таковой тяжелого острого респираторного синдрома. Родство вирусов должно настораживать врачей в отношении вероятности развития нетипичной клинической картины заболевания, как это случалось и ранее. В статье приводится описание клинически интересного пациента, у которого желтуха оказалась единственным атипичным симптомом новой коронавирусной инфекции. Подобная симптоматика сбивает с толку врачей, ведь коронавирусную инфекцию в таком случае никто не может и заподозрить. Цель данной работы – показать на примере больного, что установить основной диагноз при атипичной симптоматике COVID-19 бывает затруднительно. Именно поэтому и в случаях повреждения печени необходимо тщательно собирать анамнез, проводить дифференциальную диагностику не только в гастроэнтерологических рамках, но и с учетом текущей эпидемиологической ситуации, подозревая новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, желтуха

Для цитирования: Пичугина И.М., Огольцова И.М. Желтуха как атипичное проявление новой коронавирусной инфекции. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(5):343–348. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201538

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Jaundice as an atypical manifestation of the new coronavirus infection. Case report

Irina M. Pichugina, Irina M. Ogoltsova✉

Tsiolkovski Kaluga State University, Kaluga, Russia

Abstract

In many cases, the clinical presentation of SARS-CoV-2, seeking to the epithelium of the respiratory tract, was typical and affected only the respiratory system, but if we look at the statistics, other clinical findings were also encountered. In particular, the virus can also affect the gastrointestinal tract. There was an outbreak of SARS in 2002, and more than 70% of patients had dyspeptic disorders. In 2012, there was an outbreak of the Middle East respiratory syndrome and a quarter of patients had similar symptoms. And there were cases in which it was dyspeptic phenomena that came to the forefront and respiratory phenomena only afterwards. Already in 2012, this «behavior» of coronavirus made it difficult to make a correct diagnosis. SARS-CoV (2002), MERS-CoV (2012), and the new SARS-CoV-2 (2019) belong to the genus *Betacoronavirus*, and the genome sequence of SARS-CoV-2 is similar at 82% to that of severe acute respiratory syndrome coronavirus. The kinship of the viruses should alert physicians and always warn that an atypical clinical picture of the disease is possible, as has been the case in the past. This article describes a clinically interesting patient. Jaundice is the only symptom, a symptom that confuses doctors, because no one could think of a coronavirus infection in this case. The purpose of this article is to show on the example of a patient that it is difficult to diagnose the main diagnosis in case of atypical symptomatology of COVID-19. Therefore, also in cases of liver damage it is necessary to collect the anamnesis qualitatively, to make differential diagnosis not only within the framework of gastroenterology, but also in present conditions suspecting a new coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, jaundice

For citation: Pichugina IM, Ogoltsova IM. Jaundice as an atypical manifestation of the new coronavirus infection. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(5):343–348. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201538

Обоснование

Поражение печени – довольно редкое проявление коронавирусной инфекции. Однако встречаются такие пациенты, у которых на первый план выходит именно желтуха и является единственным симптомом вирусного заболевания.

Цель данной статьи – показать на примере, что установить основной диагноз при атипичной симптоматике COVID-19 бывает весьма затруднительно.

Задачи:

- определить взаимосвязь новой коронавирусной инфекции, атипичной пневмонии и ближневосточного респираторного синдрома;
- рассмотреть атипичное клиническое проявление COVID-19 на примере нашего пациента;
- проанализировать результаты клинических, функциональных, инструментальных и лабораторных методов исследования;

Информация об авторах / Information about the authors

✉Огольцова Ирина Михайловна – студентка 6-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского». E-mail: balashova_ea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3668-8375

Пичугина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского». E-mail: dr.pichugina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5384-335X

✉Irina M. Ogoltsova – Student, Tsiolkovski Kaluga State University. E-mail: balashova_ea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3668-8375

Irina M. Pichugina – Cand. Sci. (Med.), Tsiolkovski Kaluga State University. E-mail: dr.pichugina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5384-335X

- оценить эффективность лечения при правильно поставленном диагнозе;
- привлечь внимание коллег к сложности постановки диагноза при атипичной симптоматике коронавирусной инфекции и трудностям, возникающим при дифференциальной диагностике.

О коронавирусах впервые заговорили в узких кругах в 1937 г., когда ветеринарные врачи столкнулись с массовой гибелью цыплят. Культивировать коронавирус человека удалось D. Tyrrell и M. Вупе уже в 1965 г. на культуре клеток эмбриональной трахеи, когда ученые поняли, что биологической мишенью вируса служат эпителиальные клетки [1]. В широких кругах о вирусе заговорили после вспышки COVID-19 в 2019 г. в китайском городе Ухань, которая повлекла за собой пандемию. Существует множество статей, описывающих тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), тропный к эпителию дыхательных путей, однако многие исследователи забывают, что этот вирус может также поражать желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и вызывать диспепсические расстройства.

Еще академик А.Г. Чучалин говорил о том, что через определенный промежуток времени коронавирус мутирует и вызывает вспышку заболеваемости. Конечно, на первый план выходят респираторные синдромы, однако, если изучить статистику, становится очевидным, что встречаются и другие клинические проявления [2]. В 2002 г. при вспышке атипичной пневмонии (SARS-CoV) до 73% пациентов имели такие симптомы, как тошнота, рвота и диарея [3]. Вирусную РНК лабораторными методами обнаруживали в кале с 5-го дня заболевания, на 11-й день ее содержание достигало своего пика и сохранялось на этом уровне даже спустя 1 мес после болезни [3]. В 2012 г. при вспышке ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) у 1/4 пациентов наблюдали желудочно-кишечные симптомы (диарея, боль в животе). У некоторых из них изначально могли иметь место лихорадка и диспепсические расстройства, и лишь потом появились респираторные жалобы. Вирусную РНК MERS-CoV обнаружили в 14,6% образцах стула [3]. Результаты исследования предполагают, что легочные жалобы могли быть вторичными по отношению к кишечной инфекции: исследование *in vitro* показало, что MERS-CoV может инфицировать эпителиальные клетки кишечника (через рецептор дипептидилпептидазы-4); *in vivo* установлены воспаление и дегенерация эпителия в тонком кишечнике с последующим развитием пневмонии (данные National Institutes of Health – NIH, США).

И SARS-CoV (2002 г.), и MERS-CoV (2012 г.), и новый SARS-CoV-2 (2019 г.) относятся к роду *Betacoronavirus* [4, 5], поэтому неудивительно, что и новый COVID-19 вызывает не только респираторные симптомы. Последовательность генома SARS-CoV-2 на 82% схожа с таковой тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [3]. Ранние отчеты из г. Ухань доказали, что у 2–10% пациентов с COVID-19 имели место желудочно-кишечные симптомы (диарея, боль в животе, рвота). Причем интересно отметить, что пациенты, первичными жалобами которых были именно диспепсические явления, переносили заболевание хуже, им требовалось лечение в отделении интенсивной терапии, в отличие от больных, клиническая картина которых развивалась «по шаблону» [3]. У 10% пациентов наблюдали диарею и тошноту за 1–2 дня до развития лихорадки и респираторных симптомов [3]. РНК SARS-CoV-2 также обнаружили в стуле пациентов.

В настоящее время считается, что механизм заражения ЖКТ SARS-CoV-2 связан с рецептором клеток ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Сродство связывания рецепторов АПФ2 является одной из наиболее важных детерминант инфекционности (данные NIH, США). Также играет роль и клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (ТСП2): она способствует активации S-белка «короны» вируса, тем самым вызывая его

связывание с АПФ2. И АПФ2, и ТСП2 экспрессированы на поверхности клеток различных органов – не только легких, но и пищевода, кишечника, головного мозга [6].

Патогенез атипичного проявления COVID-19 (желудочно-кишечные расстройства) сейчас объяснен и описан в клинических рекомендациях. Однако как объяснить проявления новой коронавирусной инфекции в виде нарушения работы печени? Крайне мало информации по этому поводу имеется и в зарубежных источниках, но случаи повреждения печени при COVID-19 хоть и редки, но существуют, и с одним из них столкнулись врачи Калужской областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. К.Н. Шевченко.

Клиническое наблюдение

Пациент поступил в отделение скорой медицинской помощи с жалобами на ноющую боль в нижних отделах живота, тяжесть в эпигастрии, желтушность кожного покрова, склер, а также отеки нижних конечностей, слабость, головную боль, озноб, головокружение, кожный зуд.

Anamnesis vitae. Родился 01.07.1991, образование среднее специальное, не женат, детей нет, работает в МЧС. Условия труда хорошие. Профессиональные вредности – стрессовые ситуации. Условия проживания нормальные, питание регулярное. Вредные привычки – чрезмерное употребление алкоголя. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции. Из хронических заболеваний: гастрит, перенес гепатит А в детстве. Хирургические операции, травмы, венерические заболевания, туберкулез, сахарный диабет, бронхиальную астму отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Аллергологический анамнез, наследственность не отягощены.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с заболевшими COVID-19 отрицает, в течение 6 мес за пределы Калужской области не выезжал.

Anamnesis morbi. Считает себя больным около 2 дней, когда после употребления алкоголя появилась выраженная боль в эпигастриальной области и нижних отделах живота, наблюдалось повышение температуры тела до 39,6°C, по поводу чего и обратился в приемное отделение больницы скорой медицинской помощи.

При осмотре общее состояние средней степени тяжести. Пациент в сознании, ориентирован. В легких дыхание жесткое с обеих сторон, хрипов нет. Сатурация (SpO₂) – 98%. Частота дыхания (ЧД) – 16 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. Артериальное давление (АД) – 140/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 уд/мин. Пульс – 120 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, не обложен. Живот симметричный, увеличен в объеме за счет асцита, незначительно болезненный в эпигастрии, правом и левом подреберьях. Симптомы Ортнера, Кера, Мерфи отрицательные. Печень выступает по краю реберной дуги, болезненная при пальпации. Симптом поколачивания, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика активная. Стул по утрам, регулярный, окраска светлее, чем обычно, газы отходят, диурез в норме.

Результаты обследования при поступлении

Клинический анализ крови: эритроциты – $6,20 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 188 г/л, лейкоциты – $4,8 \times 10^9/л$, тромбоциты – $133 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: билирубин – 245,4 мкмоль/л, билирубин прямой – 126 мкмоль/л, билирубин непрямой – 119 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 90 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 61 Ед/л, амилаза – 36 Ед/л.

Общий анализ мочи: белок – 0,300 г/л, желчные пигменты – ++, эпителий плоский – 2–3 в поле зрения, лейкоциты – 4–6 в поле зрения, эритроциты – 8–10 в поле зрения.

Компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК): без очаговых и инфильтративных изменений.

Таблица 1. Клинический анализ крови пациента на момент выписки из отделения экстренной терапии

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/ч	Гематокрит, %
06.11	188	6,20	4,8	133	18	70	10	2	–	–
10.11	159	5,38	5,5	83	2	75	20	3	33	44,3
15.11	146	4,80	9,0	320	6	76	1	2	–	39
19.11	152	4,92	4,6	286	1	57	39	3	34	40,8
22.11	147	4,7	4,4	229	3	41	50	6	–	39

Примечание (здесь и в табл. 2, 4, 5): «–» – не измеряли.

Таблица 2. Биохимический анализ крови пациента на момент выписки из отделения экстренной терапии

Дата	Общий белок, г/л	Щелочная фосфатаза, ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Амилаза, Ед/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	γ -Глутамилтрансфераза, Ед/л	С-реактивный белок, мг/л	Fe, мкмоль/л
06.11	–	–	–	245,4	119	126	–	–	36	90	61	–	–	–
10.11	–	221	73	311,2	89,7	221,5	3,22	133,4	84,1	72	75	672	>150	4,4
15.11	–	270	–	54,5	53,5	1,0	3,80	134,1	177,4	213	91	411	–	–
19.11	69	–	90	38	7	31	–	–	–	90	30	–	–	–
22.11	–	–	–	28,5	–	–	3,8	136	–	116	51	–	–	–

Таблица 3. Общий анализ мочи пациента на момент выписки из отделения экстренной терапии

Дата	Относительная плотность	Белок, г/л	Лейкоциты, в поле зрения	Эритроциты, в поле зрения	Кетоновые тела	Глюкоза, ммоль/л	Соли	Бактерии
06.11	Abs.	0,3	4–6	8–10	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.
19.11	1018	Abs.	2–5	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.
22.11	Abs.	Abs.	3–6	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.

Примечание. Abs. – absent (отсутствуют).

Обзорная рентгенограмма ОГК: признаки бронхита.

Обзорный снимок органов брюшной полости (ОБП): чаш, арок, уровней жидкости, свободного газа в брюшной полости не обнаружено.

УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, хронический холецистит, аденоматозный полип желчного пузыря, хронический панкреатит; свободной жидкости не визуализируется.

Диагноз при поступлении: токсический гепатит неясного генеза, минимальной степени активности. Осложнение: паренхиматозная желтуха тяжелой степени. Фактическое употребление алкоголя 03.11.2020, дата поступления в больницу – 06.11.2020.

Пациент госпитализирован в отделение экстренной терапии, где ему назначены инфузионная терапия, гепатопротекторы, диуретики. Также велся контроль массы тела и диуреза.

В отделении на фоне проведенной терапии состояние стабильное, без отрицательной динамики. Диурез адекватен водной нагрузке (до 1,6 л), моча светлая за время наблюдения, периферических отеков не наблюдалось, однако сохранялись жалобы на слабость, головокружение, тяжесть в правой подвздошной области, желтуху. Температура тела в отделении повышалась до 39°C. Анализ крови на вирусные гепатиты дал отрицательный результат. Реакция Вассермана (RW) отрицательная. Кровь на ВИЧ-инфекцию: антигены и антитела не обнаружены. Анализы крови на геморрагическую лихорадку с почеч-

ным синдромом (ГЛПС), лептоспироз, иерсиниоз, токсокароз – отрицательные.

По результатам фиброгастроуденоскопии (ФГДС) у пациента обнаружен рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастро- и дуоденопатия.

По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в желчном пузыре и протоках билиарного дерева видимых дефектов наполнения и блокирующих факторов не зарегистрировано, протоки находятся в пределах границ нормометрии. Имеются признаки полипа желчного пузыря.

По данным повторного УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, в области илеоцекального угла – следы свободной жидкости и трубчатое образование размером 50×11 мм. На момент осмотра на 7-е сутки данных об острой хирургической патологии и показаний к оперативному вмешательству нет, решено продолжить интенсивную инфузионно-корректирующую терапию, гастро-, гепато-, нейтропротекторы, витамины группы В, антибактериальную терапию, спазмолитики, энтеросорбенты.

На 17-е сутки нахождения пациента в отделении экстренной терапии состояние стабильное, средней степени тяжести, отмечалось повышение температуры тела до 40°C. Живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги также безболезненна. Стул, мочеиспускание – без особенностей. Несмотря на проведенное обследование, пациент оставался диагностически неясным. Решено продолжить дезинтоксикационную терапию,

Таблица 4. Клинический анализ крови пациента при обследовании в инфекционном отделении

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
27.11	94	5,02	2,7	154	12	67	–	16	5
01.12	140	4,70	4,9	163	5	63	–	25	5

Таблица 5. Общий анализ мочи пациента при обследовании в инфекционном отделении

Дата	Относительная плотность	Белок, г/л	Лейкоциты, в поле зрения	Эритроциты, в поле зрения	Эпителий плоский, в поле зрения
27.11	1020	0,080	10–15	–	6–8

гепатопротекторы, а также умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки, антикоагулянтную терапию (эноксапарин натрия по 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки), контроль АД, ЧСС, температуры тела, раствор парацетамола по 500 мг при повышении температуры тела выше 38,5°C. Также принято решение о дообследовании пациента.

Помимо перечисленного получены положительный анализ крови на антитела классов G и M к COVID-19 и положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на наличие РНК коронавируса, хотя мазок на ПЦР к COVID-19, взятый при поступлении, дал отрицательный результат. Ввиду этого постановлено перевести пациента в специализированное инфекционное отделение больницы.

Результаты лабораторного обследования на момент выписки из отделения экстренной терапии представлены в табл. 1–3.

Прочие исследования на момент выписки из отделения экстренной терапии

Глюкоза плазмы крови (от 06.11.2020) – 5,50 ммоль/л.

Коагулограмма (от 07.11.2020): протромбиновый индекс (ПТИ) – 69,5%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,44, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 33 с.

Коагулограмма (от 19.11.2020): протромбиновое время – 14,1 с, ПТИ – 92,2%, МНО – 1,08, АЧТВ – 49,4 с.

Проводимое лечение: NaCl, пентоксифиллин, Ацилол, Церукал, дротаверин, Гептрал, Витамин С, Лазикс, Липоевая кислота, Анальгин, Димедрол, активированный уголь, ципрофлоксацин, KCl, Ремаксол, Фосфоглив.

В инфекционное отделение больницы пациент переведен в состоянии средней степени тяжести, в сознании, с температурой тела 37,6°C, ЧД – 24 в минуту, SpO₂ – 95%. Пульс ритмичный, АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин. Результаты клинического анализа крови и мочи представлены в табл. 4, 5.

Прочие исследования в инфекционном отделении

Биохимический анализ крови: АЛТ – 67 Ед/л, АСТ – 36 Ед/л, креатинин – 95 мкмоль/л, общий белок – 72,1 г/л, общий билирубин – 52,8 мкмоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ – 30,4 с, МНО – 0,95, процент протромбина по Квику – 105,7.

Малярийный плазмодий, тонкий мазок на малярию, исследование толстой капли на малярийный плазмодий, а также анализ на сальмонеллез – отрицательно.

В инфекционном отделении больницы состояние пациента заметно улучшилось: температура тела находилась в пределах нормы, кожный покров имел нормальную окраску, прошла желтушность, склеры обычные, отеков нет. Пульс ритмичный, АД – 120/80 мм рт. ст., ЧД – 19 в минуту, SpO₂ – 97%, ЧСС – 75 уд/мин. Язык чистый, живот

мягкий, на пальпацию не реагирует, на боль и дискомфорт в эпигастрии и нижних отделах живота жалоб нет. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, темного цвета, без особенностей. Газы отходят. Диурез не учащен, безболезненный, без особенностей.

Проводимое лечение: противовирусная, антибактериальная, иммуномодулирующая, симптоматическая, антикоагулянтная терапия.

Пациент выписан после лечения с положительной динамикой.

Обсуждение

Известная способность SARS-CoV-2 поражать разные ткани и органы (на основании исследований аутопсийного материала выделяют сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную морфологические маски COVID-19) может потенцировать новую теорию о дополнительных рецепторах, участвующих в патогенезе. Помимо АПФ2 обсуждается роль CD147 в инвазии клеток; на данный момент полагают, что SARS-CoV-2 способен обострять хронические инфекционные заболевания. Возможно, так и произошло в описанном нами случае: новая коронавирусная инфекция повлекла за собой данную цепь событий.

В октябре 2020 г. был описан клинический случай пациента с желтухой [7]. Врачи отделения гастроэнтерологии Медицинского факультета Дж.Т. Милликена и Медицинской школы Вашингтонского университета в Сент-Луисе (Миссури, США) предположили, что такая клиническая картина могла стать последствием COVID-19. У больного мужчины 63 лет обнаружили склерозирующий холангит и сладж-синдром желчного пузыря на фоне положительного мазка на COVID-19. При осмотре наблюдался желтушный цвет кожного покрова, по данным лабораторных исследований концентрация общего билирубина составила 2,3 мг/дл, активность щелочной фосфатазы – 831 Ед/л, АЛТ – 135 Ед/л, АСТ – 91 Ед/л; эти показатели ранее находились в пределах нормы на протяжении всего его присутствия в больнице. Желудочно-кишечная система может остро реагировать на инфекцию SARS-CoV-2 различными симптомами, включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и желтуху. У 10–53% пациентов наблюдается поражение клеток печени с повышением биохимических маркеров [7]. Существует версия об индуцированном повреждении гепатоцитов лекарственными средствами, которые используют в лечении коронавирусной инфекции. Также не исключается роль микротромбов и микроангиопатии. Именно к такому мнению склонились врачи в своем исследовании и пришли к выводу, что желтуха у их пациента является последствием инфекции COVID-19 [7].

Однако нашему пациенту не проводилось лечения гепатотоксичными средствами, а по данным исследований в желчном пузыре и протоках билиарного дерева видимых дефектов наполнения и блокирующих факторов не обнаружено, все протоки находились в пределах границ нормы. УЗИ указывает на гепатоспленомегалию и диффузные изменения паренхимы печени. Тяжесть в животе, на которую жаловался пациент, могла стать следствием растяжения Глиссоновой капсулы (в связи с воспалением паренхимы печени и ее увеличением). Иммуновоспалительный синдром клинически проявлялся лихорадкой. Синдром печеночно-клеточной недостаточности выражался диспепсическими явлениями, гепатомегалией. Биохимическими маркерами послужило снижение факторов свертывания крови, протромбина по данным коагулограммы от 07.11.2020. Синдром цитолиза клинически охарактеризовался желтухой тяжелой степени. Повышение активности АЛТ, АСТ, а также гипербилирубинемия (преимущественно прямой фракции) служит наглядным маркером повреждения гепатоцитов. Интересно, что спленомегалия обычно характерна для аутоиммунного гепатита, возможно, коронавирусная инфекция могла запустить аутоиммунные процессы в организме. Анемический синдром выражен не был, однако имелась тенденция к уменьшению показателя эритроцитов с момента поступления в отделение. Вероятно, распад эритроцитов в селезенке мог стать причиной спленомегалии и являться симптомом гемолиза.

У пациентов с COVID-19 может наблюдаться нарушение функции печени в виде гепатита, холестаза или комбинации этих нарушений. При ранней инфекции SARS-CoV-2 функциональные пробы печени могут быть незначительно повышены. По данным гистологического исследования печени наблюдается стеатоз, также можно увидеть многоядерные гепатоциты. Электронная микроскопия показывает набухание митохондрий, дилатацию эндоплазматического ретикулума, истощение гликогена и повреждение клеточных мембран. Все эти аномалии связаны с непосредственным цитотоксическим действием SARS-CoV-2 на гепатоцит.

Во время эпидемии (вспышка атипичной пневмонии 2002 г.) тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) вирусные частицы и цепь РНК обнаружены в гепатоцитах. Новые данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 так же, как и его предшественник, реплицируется в гепатоцитах. Гепатоциты и холангиоциты экспрессируют рецептор АПФ2, который необходим для входа в клетку. Минимальное увеличение активности печеночных ферментов предполагает, что повреждение печени является легким. Тяжелая дисфункция печени (у пациентов с тяжелой формой COVID-19), по-видимому, обусловлена иными факторами: холестазом при сепсисе, ишемическим гепатитом, вызванным гипоксемией, а также лекарственным поражением печени, о котором говорилось выше. Многие препараты обладают гепатотоксичностью, в том числе и те, которые применяют для лечения COVID-19 (к примеру, ремдесивир, лопинавир и ритонавир) [8]. Кроме того, любой пациент с хроническим поражением печени находится в зоне риска обострения основного заболевания: SARS-CoV-2 может усугубить его течение [9].

Коллеги из Китая провели систематический обзор пациентов с поражением ЖКТ и печени при COVID-19 [10]. В ходе работы они проанализировали результаты 35 исследований 6686 пациентов с COVID-19, которые соответствовали критериям включения. Общая распространенность нарушений функции печени составила 19%. Установлено нарушение работы функции печени, в данных лабораторных исследований обнаружили повышенную активность АЛТ и АСТ. Интересно отметить, что у

детей с COVID-19 частота желудочно-кишечных симптомов оказалась аналогична таковой у взрослых пациентов. А 10% пациентов имели только желудочно-кишечные симптомы, без респираторных проявлений новой коронавирусной инфекции. Пациенты с поражением ЖКТ имели отсроченный диагноз COVID-19 по причине своеобразной клинической картины.

В нашем примере дифференциальная диагностика при поступлении больного сводилась к пониманию непосредственной причины возникновения желтухи. Данные УЗИ, ФГДС, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии показали, что механических препятствий для оттока желчи нет (исключается подпеченочная желтуха, нарушения проходимости желчных протоков конкрементами не обнаружено). Также механическим препятствием могла бы стать опухоль головки поджелудочной железы (сдавление опухолью холедоха), однако и эта версия в ходе обследования не подтвердилась. Гемолитическую желтуху в конечном итоге мы исключили: как указано ранее, мы не наблюдали усиленного гемолиза, кроме того, гипербилирубинемия в биохимическом анализе крови касалась преимущественно прямой фракции (тогда как для надпеченочной желтухи обычно характерно повышение непрямой). В анамнезе у пациента не имелось гемотрансфузий. Никаких гемолитических ядов (свинец, мышьяк, анилин и другие) пациент не принимал. Особое внимание было уделено инфекционным болезням, консилиум по поводу пациента проводился с врачом-эпидемиологом. Однако вирусных гепатитов по данным лабораторных исследований не обнаружено, RW, ВИЧ – также отрицательные. Исследования на ГЛПС, лептоспироз, иерсиниоз, токсокароз, малярийный плазмодий, сальмонеллез тоже не дали положительных результатов. В результате повреждения гепатоцитов SARS-CoV-2 мы могли наблюдать типичную картину паренхиматозной желтухи, а анализ крови на антитела классов G и M к COVID-19 и положительный ПЦР-тест на наличие РНК коронавируса подтвердили эту версию.

Заключение

Как оказалось на примере нашего пациента, установить основной диагноз при атипичной симптоматике COVID-19 бывает весьма непросто. Именно поэтому в случаях повреждения печени необходимо качественно собирать анамнез и проводить дифференциальную диагностику не только в гастроэнтерологических рамках, но и с учетом текущей эпидемиологической ситуации, подозревая новую коронавирусную инфекцию.

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467-70. DOI:10.1136/bmj.1.5448.1467
2. Хрипун А.И., Чучалин А.Г., Никонов Е.Л., и др. Публичная лекция «Пневмония-2020». Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=9lqfzwzww3s>. Ссылка активна на 05.04.2022 [Khripun AI, Chuchalin AG, Nikonov EL, et al. Publichnaya lektiya «Pnevmoniya-2020». Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=9lqfzwzww3s>. Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
3. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-7. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30048-0
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221-46 [Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020;10(2):221-46 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-HOI-1412
5. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. *Лечащий врач*. 2013;10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832>. Ссылка активна на 04.05.2022 [Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Lvov DK. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic danger. *Lvrach.ru*. 2013;10. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832>. Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
6. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 1. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Режим доступа: https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%8C_1_%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_COVID-19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-09.04.2020.pdf. Ссылка активна на 04.05.2022 [Belyakov NA, Rassokhin VV, Yastrebova EB. Lektsiya: Koronavirusnaya infektsiya COVID-19. Chast' 1. Priroda virusa, patogenez, klinicheskie proyavleniya. Available at: https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19/%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9/%D0%A7%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%8C_1_%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_COVID-19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-09.04.2020.pdf. Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
7. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf. Ссылка активна на 04.05.2022 [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i novoye lecheniye koronavirusnoy infektsii (COVID-19). 2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf. Accessed: 04.05.2022 (in Russian)].
9. Wong GL, Wong VW, Thompson A, et al; Asia-Pacific Working Group for Liver Derangement during the COVID-19 Pandemic. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):776-87. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30190-4
10. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-78. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30126-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022

Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан[✉], А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

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

Аннотация

Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать изменение органов и тканей полости рта, что связано с широким распространением ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа в ротовой полости, главным образом в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, деснах и фибробластах пародонтальной связки. Таким образом, слизистая оболочка полости рта восприимчива к инфекции SARS-CoV-2 и может являться входными воротами для вируса, а также выполнять функцию резервуара для SARS-CoV-2. Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 30 мая 2022 г., посвященной изучению изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в электронных поисковых системах PubMed/MEDLINE и Scopus. Особое место в рамках изучения изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) занимает патология пародонта. В заключении ряда обзоров и клинических исследований отмечается важность соблюдения надлежащей гигиены полости рта и поддержания здоровья пародонта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19. В качестве перспективного направления для коррекции изменений органов и тканей полости рта при COVID-19 можно рассматривать оральные пробиотики.

Ключевые слова: полость рта, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, патология пародонта, пародонтит, клиническая ассоциация, оральные пробиотики, *Streptococcus salivarius*

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Consilium Medicum. 2022;24(5):349–357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review

Dmitry I. Trukhan[✉], Anatoly F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

SARS-CoV-2 infection can cause changes in the organs and tissues of the oral cavity, which is associated with a wide distribution of angiotensin-converting enzyme type 2 in the oral cavity, mainly epithelial cells of the oral mucosa, gums and fibroblasts of the periodontal ligament. Thus, the oral mucosa is susceptible to SARS-CoV-2 infection and may act as a gateway for the virus, as well as a reservoir for SARS-CoV-2. We searched the literature for the period from the beginning of the pandemic until May 30, 2022, devoted to the study of changes in the organs and tissues of the oral cavity with a new coronavirus infection (COVID-19) in the electronic search engines PubMed/MEDLINE and Scopus. A special place in the study of changes in the organs and tissues of the oral cavity with a new coronavirus infection (COVID-19) is occupied by periodontal pathology. A number of reviews and clinical studies conclude the importance of good oral hygiene and periodontal health as an important aspect of COVID-19 prevention and management. Oral probiotics can be considered as a promising direction for correcting changes in organs and tissues of the oral cavity in COVID-19.

Keywords: oral cavity, novel coronavirus infection, COVID-19, periodontal pathology, periodontitis, clinical association, oral probiotics, *Streptococcus salivarius*

For citation: Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):349–357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755

Главной мишенью новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемой вирусом SARS-CoV-2, является дыхательная система. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [1].

Ротовая полость является начальным отделом пищеварительного тракта. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать изменение органов и тканей полости рта, что связано

с широким распространением АПФ2 в ротовой полости, главным образом в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, деснах и фибробластах пародонтальной связки [2, 3]. Таким образом, слизистая оболочка полости рта восприимчива к инфекции SARS-CoV-2 и может являться входными воротами для вируса [2, 4–8], а также выполнять функцию резервуара для SARS-CoV-2 [9].

В систематическом обзоре французских авторов [7] отмечается, что ряд молекул (АПФ2, фурин, катепсин L, фермент трансмембранной протеазы SS2 – TMPRSS2 и некоторые другие), высокое содержание которых отмечается в

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Anatoly F. Sulimov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Larissa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

тканях пародонта, особенно у пациентов с его хронической патологией, может участвовать в механизме проникновения SARS-CoV-2 в клетки. В ряде исследований [4, 7] указывается на возможное участие в проникновении вируса в организм провоспалительных молекул (фурина и катепсина L), которые высвобождаются в процессе развития пародонтита.

Исследователи из Мексики в систематическом обзоре проанализировали наличие SARS-CoV-2 и его факторов проникновения (АПФ2, трансмембранные сериновые протеазы – TMPRSS и фурин), и полученные ими результаты показывают, что SARS-CoV-2 может инфицировать широкий спектр тканей и клеток полости рта [10].

Индийские исследователи обнаружили SARS-CoV-2 в десневой жидкости и установили, что его уровень коррелирует с выделением вируса из образцов слюны и мазков из носоглотки [11]. В другом индийском исследовании [12] указывается, что чувствительность десневой жидкости для обнаружения SARS-CoV-2 (63,64%) сопоставима с чувствительностью слюны (64,52%). Кроме этого, итальянскими [13] и бразильскими [14] исследователями SARS-CoV-2 идентифицирован в образцах зубного камня и зубного налета. Таким образом, можно предполагать кумулятивную вирусную нагрузку в полости рта [12, 15].

Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 30 мая 2022 г., посвященной изучению изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в электронных поисковых системах PubMed/MEDLINE и Scopus.

Бразильские и американские исследователи [16] обобщили в своем обзоре основные признаки и симптомы COVID-19 в полости рта, его возможную связь с заболеваниями полости рта и вероятные основные механизмы гиперергического воспаления, отражающие взаимосвязь между COVID-19 и заболеваниями полости рта.

В систематическом обзоре [16] отмечено, что к наиболее часто встречающимся клиническим проявлениям в полости рта у пациентов с COVID-19 относятся нарушения вкуса, язвы, волдыри, некротизирующий гингивит, оппортунистические коинфекции, изменения слюнных желез, белые и эритематозные бляшки. Как правило, поражения со стороны полости рта появляются одновременно с потерей обоняния и вкуса. Многочисленные сообщения свидетельствуют о некротических/язвенных деснах, волдырях в полости рта и гиперестезии условно-патогенных микроорганизмов полости рта.

SARS-CoV-2 проявляет тропизм к эндотелиальным клеткам, а эндотелиит, опосредованный COVID-19, может не только способствовать воспалению в тканях полости рта, но и способствовать распространению вируса. Кроме того, повышенные уровни провоспалительных медиаторов у пациентов с COVID-19 и оральных инфекционными заболеваниями могут нарушать гомеостаз тканей и вызывать отсроченное разрешение болезни. Это предполагает потенциальное взаимодействие иммуноопосредованных путей, лежащих в основе патогенеза изменений со стороны органов и тканей полости рта.

Несколько сообщений отмечают рецидивирующие герпетические поражения и более высокий рост бактерий у пациентов с COVID-19, что указывает на взаимодействие SARS-CoV-2 и орального вируса/бактерии [16].

В обзорной статье иранских авторов [17] отмечается, что дисгевзия является первым признанным оральным симптомом новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Авторы провели поиск опубликованной литературы в библиотеке PubMed и Google Scholar с декабря 2019 по сентябрь 2020 г.

Оральные проявления COVID-19 включали язвы, эрозии, буллы, везикулы, пустулы, язык с трещинами или без сосочков, макулы, папулы, бляшки, пигментацию, дурной запах изо рта, беловатые участки, геморрагические корки, некроз, петехии, отек, эритему и спонтанное кровотечение. Наиболее частыми местами поражения в порядке убывания стали язык (38%), слизистая оболочка губ (26%) и небо (22%).

К числу наиболее часто установленных диагнозов относятся афтозный стоматит, герпетиформные поражения, кандидоз, васкулит, Кавасаки-подобный синдром, мукозит, лекарственная сыпь, некротический пародонтит, ангулярный хейлит, атипичный синдром Свита и синдром Мелькерсона-Розенталя.

Поражения полости рта являлись симптоматическими в 68% случаев, почти одинаковыми у обоих полов (49% женщин и 51% мужчин). У пациентов пожилого возраста и с более высокой степенью тяжести заболевания COVID-19 поражения полости рта оказались более распространенными и тяжелыми.

По мнению иранских авторов [17], отсутствие гигиены полости рта, оппортунистические инфекции, стресс, иммуносупрессия, васкулит и гипервоспалительная реакция, вторичная по отношению к COVID-19, являются наиболее важными предрасполагающими факторами для возникновения поражений полости рта у пациентов с COVID-19.

Американские исследователи [18] отмечают, что прямое воздействие COVID-19 на здоровье полости рта включает агевзию (официальный симптом COVID-19), которая носит преходящий характер, а также везикуло-буллезные поражения слизистой и некротический пародонтит. На высокую частоту везикуло-буллезных поражений слизистой полости рта, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, указывают и испанские ученые [19].

В систематическом обзоре ученых из Мексики [20] показано, что начальными признаками/симптомами после заражения SARS-CoV-2 стали дисгевзия, сухость во рту и жжение во рту, а основными признаками/симптомами – наличие язвенных поражений, дисгевзия и инфекции *Candida albicans*.

В обзоре ученых из Пакистана [21] обсуждаются различные оральные проявления COVID-19, которые включали нарушение вкуса, изменения слизистой оболочки полости рта (петехии, язвы, бляшки, реактивация вируса простого герпеса 1-го типа, географический язык и десквамативный гингивит) и сухость во рту. Наиболее характерными местами поражения слизистой оболочки являются язык, небо и слизистая оболочка губ.

Еще в одном иранском обзоре [22] отмечается, что наиболее частым проявлением в полости рта при COVID-19 стала сухость во рту, за которой следовали дисгевзия и псевдомембранозный кандидоз полости рта. К числу других распространенных симптомов относились изменение чувствительности языка и изъязвление, боль в мышцах во время жевания, отек ротовой полости и герпетические поражения.

В обзоре индонезийских авторов [23] указывается, что оральные симптомы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, включали дисгевзию, агевзию, ощущение жжения во рту, сухость во рту и тяжелый неприятный запах изо рта. Поражения слизистой оболочки полости рта варьировали от изъязвлений и депапиляции до псевдомембранозных пятен, узелков и бляшек. Поражения слизистой оболочки, связанные с поражениями кожи, наблюдались в виде покрытых коркой губ, множественных изъязвлений и сыпи, точечных поражений, волдырей и везикуло-буллезных поражений. Авторы отмечают, что возникающие поражения слизистой оболочки полости рта имитируют инфекцию, вызванную вирусом опоясывающего герпеса, инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, ветряную оспу и ящур, а также поражения слизистой оболочки полости рта с кожными проявлениями (например, многоформную эритему).

В систематическом обзоре бразильских ученых [24] обобщены данные о распространенности оральных признаков и симптомов у пациентов с COVID-19. После двухэтапного отбора включены 40 исследований: 33 поперечных и 7 клинических случаев. Всего обследованы 10 228 пациентов (4288 мужчин, 5770 женщин и 170 неизвестных) из 19 стран. Нарушение вкуса стало наиболее частым проявлением в

полости рта с распространенностью 45% (95% доверительный интервал – ДИ, от 34 до 55%; $I^2=99\%$). Объединенные приемлемые данные для различных расстройств вкуса составили 38% для дисгевзии и 35% для гипогевзии, в то время как агевзия имела распространенность 24%. Нарушения вкуса связаны с COVID-19 (относительный риск – ОР 12,68; 95% ДИ 6,41–25,10; $I^2=63\%$, $p<0,00001$). Поражения слизистой оболочки полости рта представляли собой множественные клинические проявления, включая белые и эритематозные бляшки, язвы неправильной формы, небольшие волдыри, петехии и десквамативный гингивит. В патологический процесс вовлекались язык, небо, губы, десна и слизистая оболочка щек. В легких случаях поражения слизистой оболочки полости рта развивались до начальных респираторных симптомов или одновременно с ними; однако у тех, кто нуждался в лекарствах и госпитализации, поражения развивались примерно через 7–24 дня после появления симптомов. Таким образом, нарушения вкуса могут быть частыми симптомами у пациентов с COVID-19 и их следует рассматривать в контексте начала и прогрессирования заболевания. Поражения слизистой оболочки полости рта чаще проявляются в виде коинфекций и вторичных проявлений с множественными клиническими проявлениями.

Греческими исследователями [25] проведен скрининг в различных базах данных (PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Embase) для выявления релевантных статей с акцентом на здоровье полости рта пациентов с COVID-19, опубликованных до ноября 2021 г. Авторами выявлено 5194 статьи, из которых 29 соответствовали критериям включения. Авторами также отмечено, что пациенты с более тяжелыми пародонтальными или стоматологическими заболеваниями подвергались повышенному риску развития осложнений COVID-19 и госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Наиболее частыми поражениями, оцениваемыми в ротовой полости пациентов с COVID-19, являются U-образный папиллит языка и афтозные язвы на языке, при этом ранним диагностическим симптомом COVID-19 является ксеростомия.

Международной исследовательской группой [26] рассмотрено 169 случаев (75 женщин, 94 мужчины) из 15 стран с различной степенью тяжести COVID-19. Вкусные расстройства преобладали более чем у 70%. Слизисточужные проявления зарегистрированы преимущественно на языке, небе, слизистой оболочке щек, деснах и губах и включали язвы, волдыри, эрозии, папиллярную гиперплазию, пятна, глоссит и мукозит. Язвенные поражения, присутствовавшие более чем у 50%, стали наиболее частым проявлением в полости рта. Поражения, напоминающие кандидозные инфекции, с жжением во рту преобладали в 19%. Петехии и буллезная ангина обычно наблюдались после терапии COVID-19 у 11%. Изъязвленные, некротические десны зарегистрированы у тяжелобольных с плохой гигиеной полости рта. Эти проявления, присутствующие во всем спектре заболеваний COVID-19, обычно связаны с иммуносупрессивным состоянием и/или одновременной антимикробной/стероидной терапией.

В рамках еще одного систематического обзора, выполненного в Бразилии [27], из 5179 исследований выбрано 39 подходящих работ из 19 стран, всего 116 случаев. Проявления поражений полости рта оказались в основном одиночными (69,8%), обычно на языке, губах и небе, при этом основной клинической картиной стали язвы. По индексу тяжести течения COVID-19 чаще регистрировались пациенты с легкой и средней степенью тяжести заболевания, составляя 75,8% в острой фазе.

Появление поражений полости рта описано и при пост-COVID-синдроме [27], через 14 дней – 2 мес после выздоровления пациентов. Гистологически описаны также кератиноциты с перинуклеарной вакуолизацией, тромбозом и мононуклеарным воспалительным инфильтратом с

наличием вируса в кератиноцитах, эндотелиальных клетках и малых слюнных железах.

Исследование турецких ученых [28] направлено на выявление взаимосвязи между стадией повреждения зубов (DD Stg) и тяжестью заболевания COVID-19. Авторами в исследование включены 137 пациентов (20–65 лет) на основании протоколов осмотра ротовой полости и панорамных рентгенограмм 1516 пациентов с COVID-19, у которых диагноз диагностирован с помощью тестов с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном времени.

DD Stg определяли в соответствии с данными шкалы оценки апикального периодонтита, радиологической потери альвеолярной кости и патофизиологического процесса кариеса зубов, полученными из рентгенологических изображений зубов. DD Stg определяли в зависимости от тяжести стоматологической патологии и сравнивали по возрасту, полу, количеству кариеса зубов (NDC), дентальных имплантатов (NDI), лечению корневых каналов (NRCT), пломбированию зубов (NTF), отсутствию зубов (NMT) и госпитализации по поводу COVID-19 (NHC), наличию хронического заболевания (CD) и симптомов, связанных с COVID-19 (SAC).

У пациентов с DD Stg 3 значимо повышена смертность, и они значительно старше других пациентов. Значения CD, NDC и NHC выше при DD Stg 2 и 3, чем при DD Stg 0 и 1. Госпитализация по поводу COVID-19 (NHC) выше при DD Stg 3, чем при DD Stg 2. NMT выше при DD Stg 3, чем на других стадиях. Клинические симптомы, связанные с COVID-19 (SAC), значительно менее выражены при DD Stg 0, чем при DD Stg 1, 2 и 3 [28].

В систематическом обзоре [29] международной группы авторов проведен поиск статей в электронных базах данных за период от начала пандемии до 1 марта 2021 г., в которых сообщалось о состоянии полости рта у участников с COVID-19 и/или изучались связи между здоровьем полости рта и COVID-19. Авторами найдено 15 источников, охватывающих 5377 участников с COVID-19 из 10 стран, которые и включены в систематический обзор. Наиболее распространенным симптомом при COVID-19 стала сухость во рту (41,0%), за ней следовали поражения слизистых полости рта (38,8%), орофациальная боль (18,3%) и пародонтальные симптомы (11,7%). Наличие последних связано с тяжестью течения COVID-19 (ОР 3,18; 95% ДИ 1,81–5,58) [29].

Особое место в рамках изучения изменений органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) занимает патология пародонта. Как нет однозначного ответа на вопрос «Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке?» [30], так остается пока неясным и ответ на вопрос о возможном влиянии наличия сопутствующей патологии пародонта, прежде всего хронического пародонтита, на частоту инфицирования SARS-CoV-2, тяжесть течения и исходы COVID-19.

Прежде всего, болезни пародонта тесно связаны с коморбидной патологией: сердечно-сосудистыми заболеваниями, дислипидемией, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом [30–38]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) пациенты с коморбидной патологией являются наиболее уязвимой группой, у которой риск инфицирования и неблагоприятных исходов особенно высок [1, 39].

В ряде обзоров [2, 7–9, 40] авторами отмечается, что повышенная выработка провоспалительных цитокинов, характерная для пародонтита, может играть определенную роль в ассоциации между патологией пародонта и COVID-19, в особенности с учетом сходного с COVID-19 профиля экспрессии цитокинов [41].

Вялотекущее воспаление при хроническом пародонтите характеризуется гиперэкспрессией интерлейкинов (ИЛ)-6 и -17. В настоящее время установлено, что ИЛ-6 также сверхэкспрессируется вместе с ИЛ-1, когда SARS-CoV-2 заражает дыхательные пути [3, 42]. Предполагается,

что цитокины, вырабатываемые при пародонтите, могут усиливать цитокиновый шторм, развивающийся при тяжелых формах COVID-19 [1, 41, 43]. Известно, что при COVID-19 летальность от сопутствующей пневмонии связана с перепроизводством ИЛ-6 и других ИЛ [3, 35]. В исследовании, проведенном международной группой ученых, в котором приняли участие 568 пациентов, отмечается, что ряд параметров крови, имеющих отношение к течению COVID-19 (концентрация D-димера, гликированного гемоглобина, витамин D, лейкоциты и лимфоциты), также повышен у пациентов с пародонтитом [42].

Вероятная связь между тяжестью течения COVID-19 и наличием пародонтита может быть объяснена прямой ролью микробиоты полости рта в усугублении легочных инфекций, а также, возможно, косвенным влиянием на индукцию системного воспаления и развития респираторного дистресс-синдрома [43]. Китайские исследователи [44] отмечают, что при инфекции COVID-19 зарегистрировано большое количество случаев коинфицирования другими бактериями, вирусами, грибами, часть из которых имеет оральное происхождение. Так, в промывных водах бронхов у пациентов с COVID-19 обнаружены *Veillonella*, *Capnocytophaga* и другие оральные условно-патогенные микроорганизмы. К факторам риска коинфицирования относятся плохая гигиена полости рта, кашель, учащенное дыхание, а также механическая вентиляция. Гипоксия легких, типичные симптомы COVID-19 способствуют росту анаэробов и факультативных анаэробов, происходящих из микробиоты полости рта [44].

Американские ученые [45] в систематическом обзоре отмечают, что диссеминация оральных бактерий в нижние дыхательные пути, посредством аспирации и/или эндотрахеальной интубации может создать благоприятные условия для тяжелой легочной инфекции COVID-19. Японские ученые [46] указывают на наличие ассоциации нескольких оральных патогенов с началом и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Госпитализация по поводу COVID-19 пациентов с патологией пародонта способствует ухудшению состояния их полости рта ввиду отсутствия гигиены полости рта у госпитализированных больных, что приводит к увеличению бактериального налета, интубации полости рта пациентов, последующему парентеральному питанию, общему отсутствию стимуляции слюнных желез, сухости во рту и соответствующему изменению микробиоты [11, 42, 47–52].

О наличии определенных ассоциаций между патологией пародонта и COVID-19 свидетельствуют результаты ряда клинических исследований.

Так, в ретроспективном продольном исследовании, в котором приняли участие свыше 58 тыс. участников британского Биобанка, отмечено, что ожирение связано с более высокими показателями госпитализации и смертности при COVID-19, а наличие патологии пародонта (кровоточивость десен, болезненные десны и расшатанные зубы) усугубляет это влияние [53].

Международной научной группой проведено исследование «случай–контроль», включавшее 568 пациентов, показавшее, что пародонтит связан с более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОР 3,54, 95% ДИ 1,39–9,05), потребностью во вспомогательной вентиляции легких (ОР 4,57, 95% ДИ 1,19–17,4) и смертью пациентов с COVID-19 (ОР 8,81, 95% ДИ 1,00–77,7), а также с повышенным уровнем биомаркеров в крови, связанным с неблагоприятными исходами заболевания [42].

В бразильском проспективном обсервационном исследовании [54], в которое включены 128 пациентов с диагнозом COVID-19, установлено, что неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта широко распространено и ассоциировалось с критическими симптомами COVID-19 (ОР 2,56, 95% ДИ 1,44–4,55; $p=0,001$), повышенным риском

госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОР 1,44, 95% ДИ 1,07–1,95; $p=0,017$) и летальным исходом (ОР 2,05, 95% ДИ 1,12–3,76; $p=0,020$).

В исследовании, проведенном международной исследовательской группой, направленном на клиническую оценку связи между пародонтитом и исходами, связанными с COVID-19 [15], отмечено, что высокая тяжесть пародонтита привела к 7,45 вероятности того, что потребуется вспомогательная вентиляция легких, 36,52 вероятности госпитализации, 14,58 вероятности смерти и 4,42 вероятности пневмонии, связанной с COVID-19.

В индийском исследовании «случай–контроль» [55] с целью определения связи пародонтита и плохой гигиены полости рта с COVID-19 установлено, что у пациентов с COVID-19 чаще встречаются кровоточивость десен и накопление зубного налета.

Вне зависимости от характера ассоциации патологии пародонта с COVID-19 улучшение здоровья полости рта может уменьшить тяжесть симптомов COVID-19 и снизить связанную с ними заболеваемость [56]. В систематическом обзоре ученых из США [57] указывается, что результаты нескольких исследований позволяют предполагать возможный положительный эффект терапии патологии полости рта, прежде всего хронического пародонтита, в улучшении функции легких с уменьшением частоты заболеваний, обострений сопутствующей бронхолегочной патологии и снижением риска неблагоприятных респираторных событий. В заключении ряда обзоров и клинических исследований отмечается важность соблюдения надлежащей гигиены полости рта и поддержания здоровья пародонта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19 [7–9, 44, 55, 58].

В исследованиях последних лет показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, называемого осью «кишечник–легкие» [59]. Установлена связь микробиоты кишечника и дыхательных путей при вирусных инфекциях дыхательных путей, включая SARS-CoV-2 [60]. В качестве одного из возможных направлений неспецифической профилактики COVID-19 рассматриваются пробиотики. При литературном поиске в базе данных PubMed на 11.06.2022 по запросу «probiotic COVID-19» нами найдено 312 источников.

Большинство применяемых в клинической практике пробиотиков используют для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, вместе с тем разработаны новые пробиотические штаммы для других биотопов организма человека (кожи, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы), в том числе и полости рта.

Представителями данной группы пробиотиков являются *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12; *Bacteriocin-Like Inhibitory Substances* K12 – BLIS K12) и *Streptococcus salivarius* M18 (SsM18; BLIS M18).

Отмечено, что применение пробиотика для слизистой оболочки полости рта *S. salivarius* K12 улучшает статус микробиоты полости рта, глотки, через них улучшая статус микробиоты бронхолегочной системы и, соответственно, может снизить частоту заражения SARS-CoV-2 [61, 62].

Штамм K12 пробиотика *S. salivarius*, первоначально введенный для борьбы с инфекциями, вызванными *Streptococcus pyogenes*, в настоящее время имеет доказанную эффективность и в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, являющихся одними из основных этиологических факторов бактериальных инфекций респираторного тракта у детей и взрослых [63].

В ротовой полости *S. salivarius* K12 конкурирует с патогенными микроорганизмами за ту или иную экологическую нишу и способствует их вытеснению, также *S. salivarius* K12 способен препятствовать адгезии/прикреплению патогенных микроорганизмов к слизистым оболочкам и,

как следствие, внедрению/инфицированию возбудителя в эпителий. *S. salivarius* K12 вырабатывают саливарицины A2 и B – антибактериальные вещества местного действия (лантибиотики), которые способны подавлять рост патогенных бактерий, например *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. Саливарицин A2 обладает бактериостатическим действием, в то время как саливарицин B обеспечивает бактерицидное действие *S. salivarius* K12 [64, 65].

Комменсальное и пробиотическое действие *S. salivarius* K12 связано с тем, что в ответ на его введение в организме не вызывается провоспалительный ответ, стимулируется противовоспалительный ответ и терапевтическая модуляция генов, связанных с адгезией к эпителию, апоптозом и гомеостазом. Таким образом, *S. salivarius* K12 хорошо переносится организмом-хозяином и сохраняется на поверхности эпителия, при этом активно защищая от воспаления и апоптоза, вызванных патогенами [66, 67].

В многочисленных исследованиях подтверждено отсутствие у *S. salivarius* K12 известных факторов вирулентности стрептококка и детерминант антибиотикорезистентности; установлена низкая предрасположенность к мутагенности; проведены исследования острой и подострой токсичности у крыс; изучено использование высоких доз штамма у человека. Результаты этих исследований позволили Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) присвоить штамму *S. salivarius* K12 GRAS-статус (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) [68–70].

Исследование антимикробной активности *S. salivarius* K12 в отношении оральных патогенов демонстрирует многообещающие результаты не только в подавлении роста патогенов, но и в устранении образования биопленок [71].

К настоящему времени проведено значительное количество клинических исследований по безопасности и эффективности применения штамма *S. salivarius* K12. Так, в ряде клинических исследований показана эффективность и безопасность *S. salivarius* K12 в профилактике [63, 72–75] и лечении [76] острых респираторных инфекций у детей и взрослых пациентов. Применение *S. salivarius* K12 оказалось эффективным и в профилактике острых, рекуррентных/рецидивирующих и хронических заболеваний лор-органов: тонзиллита [65, 75–77], фарингита [78, 79], тонзиллофарингитов [70, 72, 80, 81], среднего отита [63, 78, 82].

Успешно используется *S. salivarius* K12 и для профилактики/лечения заболеваний полости рта [83], протекающих с поражением слизистой, – стоматита [76, 84], красного плоского лишая [85], кандидозе полости рта [63, 86, 87], а также способствует коррекции галитоза [63, 78, 88–90].

Безопасность использования *S. salivarius* K12 у детей и взрослых отмечалась во всех приведенных исследованиях и особо подчеркивается еще в ряде обзоров и исследований [68, 69, 90–92].

Штамм M18 пробиотика *S. salivarius* можно специфически отличить от других *S. salivarius* с помощью различных молекулярных и фенотипических методик, у него также отсутствуют какие-либо соответствующие детерминанты устойчивости к антибиотикам или вирулентности. Прямое сравнение профиля безопасности штамма M18 с профилем безопасности пробиотика *S. salivarius*, штамма *S. salivarius* K12, подтверждает безопасность штамма M18 для применения пробиотиков у людей [93]. *S. salivarius* M18 аналогично *S. salivarius* K12 имеет GRAS-статус [93].

S. salivarius M18 – один из основных представителей здоровой микрофлоры ротовой полости. Эффективно колонизирует полость рта, вырабатывает саливарицины, включая саливарицин M, которые способны подавлять рост возбудителей инфекций полости рта (например, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp., *Aggregatibacter* spp.); вырабатывают ферменты, помогающие разрушить зубной налет (дектраназу) и уменьшить/снизить кислотность полости рта (уреазу) [93–95].

Наряду с инфекциями, вызванными оральными патогенами, *S. salivarius* M18 обладает потенциалом для предотвращения или облегчения инфекций, вызванных различными патогенами, в частности уменьшал рост двух наиболее распространенных патогенов человека – *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* – и повышал чувствительность этих патогенных бактерий к антибиотикам [96, 97].

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность *S. salivarius* M18 в профилактике кариеса [94, 98–101], устранении галитоза [102], лечении пародонтита [103].

В ряде исследований изучались оба штамма *S. salivarius* K12 и M18 [104–108]. В исследовании, проведенном международной научной группой, показано, что пробиотики *S. salivarius* K12 и M18 могут ингибировать адгезию/прикрепление *S. pneumoniae* к эпителиальным клеткам глотки и могут помочь в разработке новых стратегий предотвращения пневмококковой колонизации в будущем [104]. *S. salivarius* K12 и M18 обладают сходной антимикробной активностью в отношении *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* [105].

В экспериментальном исследовании канадских ученых [106] первичные фибробласты десны человека подвергали заражению *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Fusobacterium nucleatum*, а также их комбинацией. Все протестированные патогены индуцировали значительный ответ ИЛ-6 и ИЛ-8. При совместном введении любого из пробиотических штаммов, K12 или M18, с патогенами наблюдалось значительное снижение высвобождения как ИЛ-6, так и ИЛ-8. *S. salivarius* K12 и M18 предотвращали иммунную активацию, вызванную возбудителями заболеваний пародонта.

В рандомизированном контролируемом исследовании индийских ученых [107] применение пробиотиков *S. salivarius* K12 и M18 в течение 3 мес привело к значительному снижению риска развития кариеса. В сравнительном исследовании различных пробиотиков *S. salivarius* [108] штамм M18 обладал наиболее постоянным ингибирующим потенциалом в отношении пародонтопатогенных бактерий, за ним следовал штамм K12.

На российском фармацевтическом рынке пробиотики *S. salivarius* K12 и M18 представлены биологически активными добавками БактоБЛИС и ДентоБЛИС компании MEDICO DOMUS, d.o.o. (Сербия). В составе 1 таблетки для рассасывания БактоБЛИС содержится *S. salivarius* K12 $\geq 1 \times 10^9$ КОЕ, а в составе 1 таблетки для рассасывания ДентоБЛИС содержится *S. salivarius* M18 $\geq 5 \times 10^8$ КОЕ и холекальциферол (витамин D₃) – 320 МЕ (8 мкг).

Витамин D₃ кроме своих классических эффектов относительно влияния на уровень кальция и гомеостаз костной ткани имеет важное значение в функционировании организма в целом. Так, низкий уровень обеспечения витамином D₃ ассоциируется с риском развития инфекционных, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных и других заболеваний. Активные метаболиты витамина D₃ в организме человека имеют ряд плеiotропных эффектов. Они играют важную роль в реализации многочисленных физиологических процессов, в частности в ходе защитных неспецифических и адаптивных механизмов, повышая эффективность эрадикации инфекционного возбудителя и определяя характер воспалительного или аутоиммунного процессов. В ряде метаанализов [109–111] показано, что низкий уровень витамина D₃ коррелирует с тяжестью новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

Прием БактоБЛИС рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище – источника живых пробиотических бактерий (*S. salivarius* K12), поддерживающих здоровый баланс микрофлоры ротовой полости у детей старше 3 лет и взрослых. К числу основных факторов, способных нарушить нормальный микробиоценоз ротовой полости и верхних дыхательных путей, относятся наличие очагов хронической

инфекции (тонзиллит, фарингит, воспаление среднего уха); любой острый воспалительный процесс в рото- или носоглотке; прием антибактериальных препаратов.

Прием ДентоБЛИС рекомендован в качестве биологически активной добавки – источника живых пробиотических бактерий (*S. salivarius* M18), способствующих уменьшению зубного налета, профилактике кариеса и заболеваний пародонта, восстановлению щелочной среды ротовой полости у детей старше 3 лет и взрослых.

Заключение

В последних обзорах отмечается, что пробиотики рассматриваются в качестве безопасных средств для борьбы с хроническими заболеваниями и вирусными инфекциями благодаря их пользе для здоровья и биотерапевтическим эффектам [59, 112, 113], и показания к назначению пробиотиков постоянно расширяются [59]. В этой связи *S. salivarius*, его штаммы K12 и M18 можно рассматривать не только в качестве средства неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции, но и в качестве профилактического и лечебного средства при изменениях органов и тканей полости рта при COVID-19.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (15-я версия от 22.02.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 26.05.2022 [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava RF "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)" (15-ia versia ot 22.02.2022). Available: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
2. Casillas Santana MA, Arreguin Cano JA, Dib Kanán A, et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):493. DOI:10.3390/medicina57050493
3. Silvestre FJ, Márquez-Arrico CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol*. 2022;12:789681. DOI:10.3389/fphar.2021.789681
4. Jafer MA, Hazazi MA, Mashi MH, et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(12):1398-403.
5. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med*. 2021;17(1):16. DOI:10.1186/s13005-021-00267-1
6. Kusiak A, Cichońska D, Tubaja M, et al. COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(5):395-400. DOI:10.14639/0392-100X-N1584
7. Basso L, Chacun D, Sy K, et al. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent*. 2021;15(4):768-75. DOI:10.1055/s-0041-1729139
8. Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, et al. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent*. 2022;16(3):514-20. DOI:10.1055/s-0041-1740223
9. Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health*. 2022;2:801815. DOI:10.3389/froh.2021.801815
10. Salas Orozco MF, Niño-Martínez N, Martínez-Castañón GA, et al. Presence of SARS-CoV-2 and Its Entry Factors in Oral Tissues and Cells: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):523. DOI:10.3390/medicina57060523
11. Gupta S, Mohindra R, Chauhan PK, et al. SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *J Dent Res*. 2021;100(2):187-93. DOI:10.1177/0022034520970536
12. Sahni V. SARS CoV-2 load in periodontal disease. *J Am Dent Assoc*. 2022;153(1):14. DOI:10.1016/j.adaj.2021.10.010
13. Berton F, Rupel K, Florian F, et al. Dental calculus: a reservoir for detection of past SARS-CoV-2 infection. *Clin Oral Investig*. 2021;25(8):5113-4. DOI:10.1007/s00784-021-04001-8
14. Gomes SC, Fachin S, da Fonseca JG, et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol*. 2021;48(7):880-5. DOI:10.1111/jcpe.13471
15. Gupta S, Mohindra R, Singla M, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig*. 2022;26(2):1361-74. DOI:10.1007/s00784-021-04111-3
16. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, et al. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2226. DOI:10.1002/rmv.2226
17. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. DOI:10.1111/dth.14578
18. Daly J, Black EAM. The impact of COVID-19 on population oral health. *Community Dent Health*. 2020;37(4):236-8. DOI:10.1922/CDH_Dec20editorialDalyBlack03
19. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021;27(Suppl. 3):710-2. DOI:10.1111/odi.13382
20. Cuevas-Gonzalez MV, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, et al. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28327. DOI:10.1097/MD.00000000000028327
21. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Rev Med Virol*. 2022;32(1):e2248. DOI:10.1002/rmv.2248
22. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14717. DOI:10.1111/dth.14717
23. Surboyo MD, Ernawati DS, Budi HS. Oral mucosal lesions and oral symptoms of the SARS-CoV-2 infection. *Minerva Dent Oral Sci*. 2021;70(4):161-8. DOI:10.23736/S2724-6329.21.04493-9
24. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res*. 2021;100(2):141-54. DOI:10.1177/0022034520957289
25. Doceda MV, Gaviroglou M, Petit C, Huck O. Oral Health Implications of SARS-CoV-2/COVID-19: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2022;20(1):207-18. DOI:10.3290/j.ohpd.b2960801
26. Fakhrudin KS, Samaranayake LP, Buranawat B, Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(6):e0265531. DOI:10.1371/journal.pone.0265531
27. Santana LADM, Vieira WA, Gonçalves RIC, et al. Oral mucosa lesions in confirmed and non-vaccinated cases for COVID-19: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(5):e241-50. DOI:10.1016/j.jormas.2022.05.005
28. Sirin DA, Özcelik F. The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. *Oral Radiol*. 2021;37(4):600-9. DOI:10.1007/s11282-020-00497-0
29. Qi X, Northridge ME, Hu M, Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence. *Aging Health Res*. 2022;2(1):100064. DOI:10.1016/j.jahr.2022.100064
30. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYU. Periodontal and cardiovascular diseases: in parallel or in a bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73-9. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
31. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014;3:45-50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Grishchikina IA, Trukhan DI, Trukhan LYU, Konshu NV. Evaluation of oral hygiene and periodontal status in patients with type ii diabetes. *Dental Forum*. 2014;3:45-50. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
32. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Illundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(1):31-5. DOI:10.1016/j.medcli.2014.07.019
33. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;17:12-6. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/419>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYU. Some aspects of periodontal disease and comorbid cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2015;17:12-6. Available: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/419>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
34. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016;19:134-7. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1641>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LYU. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Medical advice*. 2016;19:134-7. Available: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1641>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].

35. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):15-24. Режим доступа: http://heart-vdj.com/files/2016,%2011/t4n11_4.pdf. Ссылка активна на 26.05.2022 [Trukhan DI, Trukhan LY. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):15-24. Available: http://heart-vdj.com/files/2016,%2011/t4n11_4.pdf. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
36. Borgnakke WS. IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health – A two-way relationship of clinical importance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107839. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107839.
37. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;3:6-17 [Trukhan DI, Trukhan LY, Ivanova DS. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2021;3:6-17 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2021.2.3.00044
38. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом. *Focus Эндокринология*. 2021;3:52-61 [Trukhan DI, Ivanova DS, Trukhan LY. Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus. *Focus Endokrinologiya*. 2021;3:52-61 (in Russian)]. DOI:10.47407/ef2021.2.3.0035
39. Гриневич В.Б., Губонина И.Б., Дошчичин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-88002020-2630
40. Ghosh A, Joseph B, Anil S. Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2022. DOI:10.1002/cre2.584
41. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses*. 2020;144:109908. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109908
42. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between Periodontitis and Severity of COVID-19 Infection: A Case-Control Study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483-91. DOI:10.1111/jcpe.13435
43. Sukumar K, Tadeipalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*. 2021;49(3):3000605211002695. DOI:10.1177/03000605211002695
44. Bao L, Zhang C, Dong J, et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol*. 2020;11:1840. DOI:10.3389/fmicb.2020.01840
45. Aquino-Martínez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(2):279. DOI:10.3390/jcm10020279
46. Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:224-30. DOI:10.1016/j.jdsr.2021.10.003
47. Magán-Fernández A, O'Valle F, Abadía-Molina F, et al. Characterization and Comparison of Neutrophil Extracellular Traps in Gingival Samples of Periodontitis and Gingivitis: A Pilot Study. *J Periodontol Res*. 2019;54(3):218-24. DOI:10.1111/jre.12621
48. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8829674. DOI:10.1155/2020/8829674
49. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med Hypotheses*. 2020;144:109968. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109968
50. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells*. 2020;9(6):1494. DOI:10.3390/cells9061494
51. Larvin H, Wilmott S, Wu J, Kang J. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:604980. DOI:10.3389/fmed.2020.604980
52. Boyapati R, Dhulipalla R, Kolaparthi LK, Bodduru R. COVID-19 and oral implications: An updated review. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021;25(3):400-3. DOI:10.4103/jomfp.jomfp_198_21
53. Larvin H, Wilmott S, Kang J, et al. Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *J Dent Res*. 2021;100(11):1228-35. DOI:10.1177/00220345211029638
54. Costa CA, Vilela ACS, Oliveira SA, et al. Poor oral health status and adverse COVID-19 outcomes: a preliminary study in hospitalized patients. *J Periodontol*. 2022;10.1002/JPER.21-0624. DOI:10.1002/JPER.21-0624
55. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP, et al. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol*. 2022;93(4):584-90. DOI:10.1002/JPER.21-0272
56. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J*. 2020;43(4):325-7. DOI:10.1016/j.bj.2020.05.016
57. Kouanda B, Sattar Z, Geraghty P. Periodontal Diseases: Major Exacerbators of Pulmonary Diseases? *Pulm Med*. 2021;2021:4712406. DOI:10.1155/2021/4712406
58. Wang Y, Deng H, Pan Y, et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*. 2021;19(1):528. DOI:10.1186/s12967-021-03198-2
59. Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. *Медицинский совет*. 2022;16(7):132-43 [Trukhan DI. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinskiy sovet*. 2022;16(7):132-43 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143
60. Khan AA, Singh H, Bilal M, Ashraf MT. Microbiota, probiotics and respiratory infections: the three musketeers can tip off potential management of COVID-19. *Am J Transl Res*. 2021;13(10):10977-93.
61. Di Pierro F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SAR S-CoV-2. *Minerva Med*. 2020;111(3):281-3. DOI:10.23736/S0026-4806.20.06570-2
62. Di Pierro F, Colombo M. The administration of *S. salivarius* K12 to children may reduce the rate of SARS-CoV-2 infection. *Minerva Med*. 2021;112(4):514-6. DOI:10.23736/S0026-4806.21.07487-5
63. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1355-71. DOI:10.2217/fmb.12.113
64. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(2):126-30. DOI:10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x
65. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, et al. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):339-43. DOI:10.1517/14712598.2013.758711
66. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun*. 2008;76(9):4163-75. DOI:10.1128/IAI.00188-08
67. Laws GL, Hale JDF, Kemp RA. Human Systemic Immune Response to Ingestion of the Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13(6):1521-9. DOI:10.1007/s12602-021-09822-3
68. Burton JP, Chilcott CN, Wescombe PA, Tagg JR. Extended Safety Data for the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2010;2(3):135-44. DOI:10.1007/s12602-010-9045-4
69. Burton JP, Cowley S, Simon RR, et al. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2356-64. DOI:10.1016/j.fct.2011.06.038
70. Di Pierro F, Rizzo P, Poggi E, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngotonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr*. 2018;70(3):240-5. DOI:10.23736/S0026-4946.18.05182
71. Stašková A, Sondrová M, Nemcová R, et al. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of the Probiotic Strain *Streptococcus salivarius* K12 against Oral Potential Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(7):793. DOI:10.3390/antibiotics10070793
72. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я. Клинический опыт применения *Streptococcus salivarius* K12 в профилактике фарингитов и респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2018;7:629-34 [Kryuchko TO, Tkachenko OYa. Clinical experience of *Streptococcus salivarius* K12 use for the prevention of pharyngotonsillitis and respiratory infections in children. *Zdorove rebenka*. 2018;7:629-34 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915
73. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Можейко Т.В. О профилактике рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019;4:680-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41411891>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Ilchenko SI, Fialkovskaia AA, Mozhheiko TV. Prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2019;4:680-7. Available: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41411891>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
74. Крамарев С.А., Евтушенко В.В. Бактоблис® (*Streptococcus salivarius* K12) – инновационная терапия и профилактика острых респираторных инфекций и их осложнений. *Актуальная инфектология*. 2020;1:50-3 [Kramarev SA, Yevtushenko VV. Bactoblis® (*Streptococcus salivarius* K12) – innovative therapy and prevention of acute respiratory infections and their complications. *Aktual'naya infektologiya*. 2020;1:50-3 (in Russian)]. DOI:10.22141/2312-413x.8.1.2020.196172
75. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Можейко Т.В. О профилактике рекуррентных респираторных заболеваний у детей с микроаспирационным синдромом. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2020;3:278-85 [Ilchenko SI, Fialkovskaia AA, Mozhheiko TV. Prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2020;3:278-85 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2020.10.3.051
76. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Несина И.Н., и др. Пути оптимизации лечения детей с заболеваниями дыхательных путей и лор-органов. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2021;3:482-91 [Kryuchko TA, Tkachenko OYa, Nesina IN, et al. Ways to Optimize the Treatment of Children with Diseases of the Respiratory Tract. *Pediatr. Vostochnaya Evropa*. 2021;3:482-91 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2021.9.3.015
77. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Возможности пробиотической терапии при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;4:24-8 [Ovchinnikov AY, Miroshnichenko NA, Egiyan SS, Akopyan LV. Possibilities of Probiotic Therapy in Chronic Inflammatory Diseases of the Oropharynx. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;4:24-8 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-4-24-28
78. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017;9(2):102-10. DOI:10.1007/s12602-017-9261-2
79. Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, et al. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):673-80. DOI:10.1016/j.cmi.2018.12.031

80. Marini G, Sitzia E, Panatta ML, De Vincentis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med*. 2019;12:213-7. DOI:10.2147/IJGM.S168209
81. Крамарев С.А., Евтушенко В.В., Серякова И.Ю., Каминская Т.Н. Применение пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12 в лечении острых тонзиллофарингитов у детей. *Актуальная инфектология*. 2020;3:4-29-34 [Kramarov SO, Yevtuschenko VV, Seryakova IYu, Kaminskaya TN. Application of *Streptococcus salivarius* K12 probiotic strain in the treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Actual infectology*. 2020;3:4-29-34 (in Russian)]. DOI:10.22141/2312-413x.8.3-4.2020.212657
82. Chen TY, Hale JDF, Tagg JR, et al. In vitro Inhibition of Clinical Isolates of Otitis Media Pathogens by the Probiotic *Streptococcus salivarius* BLIS K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13(3):734-8. DOI:10.1007/s12602-020-09719-7
83. Ковалева А.Ю., Эйделштейн И.А., Ковалева Н.С. Эффективность применения пробиотика бактобис для профилактики заболеваний полости рта. В сборнике: Актуальные проблемы детской стоматологии и ортодонтии. Сборник научных статей XI международной научно-практической конференции по детской стоматологии в рамках IV Дальневосточного Стоматологического конгресса. Хабаровск, 2021; с. 101-4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48267079>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Kovaleva AYu, Eidel'shtein IA, Kovaleva NS. Effektivnost' primeneniia probiotika baktobis dlia profilaktiki zabolevaniy polosti rta. V sbornike: Aktual'nye problemy detskoj stomatologii i ortodontii. Sbornik nauchnykh statei XI mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoi konferentsii po detskoj stomatologii v ramkakh IV Dal'nevostochnogo Stomatologicheskogo kongressa. Khabarovsk, 2021; p. 101-4. Available: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48267079>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
84. Каракоев К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., и др. Критерии выбора метода коррекции дисбактериоза органов полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2020;2:17-21 [Karakov KG, Vlasova TN, Oganyan AV, et al. Criteria for choosing the method of correction of disbacteriosis of authorities oral cavity. *Problemy stomatologii*. 2020;2:17-21 (in Russian)]. DOI:10.18481/2077-7566-20-16-2-17-21
85. Li Y, Shao F, Zheng S, et al. Alteration of *Streptococcus salivarius* in Buccal Mucosa of Oral Lichen Planus and Controlled Clinical Trial in OLP Treatment. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1340-8. DOI:10.1007/s12602-020-09664-5
86. He L, Yang H, Chen Z, Quyang X. The Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on Halitosis: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1321-9. DOI:10.1007/s12602-020-09646-7
87. Mokhtar M, Rismayuddin NAR, Mat Yassim AS, et al. *Streptococcus salivarius* K12 inhibits *Candida albicans* aggregation, biofilm formation and dimorphism. *Biofouling*. 2021;37(7):767-76. DOI:10.1080/08927014.2021.1967334
88. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis*. 2005;11(Suppl. 1):29-31. DOI:10.1111/j.1601-0825.2005.01084.x
89. Masdea L, Kulik EM, Hauser-Gerspach I, et al. Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* K12 on bacteria involved in oral malodour. *Arch Oral Biol*. 2012;57(8):1041-7. DOI:10.1016/j.archoralbio.2012.02.011
90. Савлевиц Е.Л., Дорошенко Н.Э., Жарких М.А., и др. Коррекция галитоза при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2021;6:41-6 [Savlevich EL, Doroshchenko NE, Zharkikh MA, et al. Correction of halitosis in chronic inflammatory diseases of the oropharynx in adults. 2021;6:41-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorinol20218606141
91. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, et al. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):3050-3. DOI:10.1128/AEM.72.4.3050-3053.2006
92. Sarlin S, Tejesvi MV, Turunen J, et al. Impact of *Streptococcus salivarius* K12 on Nasopharyngeal and Saliva Microbiome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5):394-402. DOI:10.1093/INF.0000000000003016
93. Hale JDF, Jain R, Wescombe PA, et al. Safety assessment of *Streptococcus salivarius* M18 a probiotic for oral health. *Benef Microbes*. 2022;13(1):47-60. DOI:10.3920/BM2021.0107
94. Di Pierro F, Zanvit A, Nobili P, et al. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. *Clin Cosmet Invest Dent*. 2015;7:107-13. DOI:10.2147/CCIDE.S93066
95. Кисельникова Л.П., Царев В.Н., Тома Э.И., Подпорин М.С. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе салварных стрептококков. *Клиническая стоматология*. 2021;4:24-9 [Kiselnikova LP, Tsarev VN, Toma EI, Podporin MS. Kliniko-mikrobiologicheskaya kharakteristika mikrobiotsenoza polosti rta detei i vozmozhnosti ego korrektsii s primeneniem probiotikov na osnove salivarnykh streptokokkov. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2021;4:24-9 (in Russian)]. DOI:10.37988/1811-153X_2021_4_24
96. Tunçer S, Karaçam S. Cell-free supernatant of *Streptococcus salivarius* M18 impairs the pathogenic properties of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. *Arch Microbiol*. 2020;202(10):2825-40. DOI:10.1007/s00203-020-02005-8
97. Karaçam S, Tunçer S. Exploiting the Acidic Extracellular pH: Evaluation of *Streptococcus salivarius* M18 Postbiotics to Target Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021. DOI:10.1007/s12602-021-09806-3
98. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 6):875-84. DOI:10.1099/jmm.0.056663-0
99. Bardellini E, Amadori F, Gobbi E, et al. Does *Streptococcus Salivarius* Strain M18 Assumption Make Black Stains Disappear in Children? *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):161-4. DOI:10.3290/j.ohpd.a43359
100. Gobbi E, De Francesco MA, Piccinelli G, et al. In vitro inhibitory effect of two commercial probiotics on chromogenic actinomycetes. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2020;21(6):673-7. DOI:10.1007/s40368-020-00512-2
101. Гажва С.И., Белоусова Е.Ю. Особенности лечения стоматологических заболеваний у детей с расстройствами аутистического спектра на фоне дисбиозов. В сборнике: Стоматологическая весна в Белгороде – 2021. Сборник трудов Международной научной конференции молодых ученых, работающих в области стоматологии, приуроченная к году науки и технологий. Белгород, 2021; с. 36-7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48509394>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Gazhva SI, Belousova EYu. Features of the treatment of dental diseases in children with autism spectrum disorders against the background of dysbiosis. In the collection: Dental Spring in Belgorod – 2021. Proceedings of the International Scientific Conference of Young Scientists Working in the Field of Dentistry, dedicated to the year of science and technology. Belgorod, 2021; p. 36-7. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48509394>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
102. Benic GZ, Farella M, Morgan XC, et al. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *J Breath Res*. 2019;13(3):036010. DOI:10.1088/1752-7163/ab1c81
103. Кравец О.Н., Дерябина Л.В. Клиническая оценка эффективности применения пробиотика на основе *Streptococcus salivarius* M18 при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46212960>. Ссылка активна на 26.05.2022 [Kravets ON, Deryabina LV. Clinical evaluation of the effectiveness of probiotics based on *Streptococcus salivarius* M18 in treatment of periodontal diseases. *Problems of medical mycology*. 2021;23(2):96. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46212960>. Accessed: 26.05.2022 (in Russian)].
104. Manning J, Dunne EM, Wescombe PA, et al. Investigation of *Streptococcus salivarius*-mediated inhibition of pneumococcal adherence to pharyngeal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):225. DOI:10.1186/s12866-016-0843-z
105. Yoo HJ, Jwa SK, Kim DH, Ji YJ. Inhibitory effect of *Streptococcus salivarius* K12 and M18 on halitosis in vitro. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(2):207-14. DOI:10.1002/cre2.269
106. MacDonald KW, Chanyi RM, Macklaim JM, et al. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):245. DOI:10.1186/s12903-021-01606-z
107. Poorni S, Niveditha MS, Srinivasan M, Balasubramanian A. Effect of Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 and M18 Lozenges on the Cariogram Parameters of Patients With High Caries Risk: A Randomised Control Trial. *Cureus*. 2022;14(3):e23282. DOI:10.7759/cureus.23282
108. Jansen PM, Abdelbary MMH, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248308. DOI:10.1371/journal.pone.0248308
109. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3596. DOI:10.3390/nu13103596
110. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vyunkunta A, et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(6):907-13. DOI:10.1080/14787210.2022.2035217
111. Cui X, Zhai Y, Wang S, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on Serum Vitamin D Levels in People Under Age 18 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935823. DOI:10.12659/MSM.935823
112. Youssef M, Ahmed HY, Zongo A, et al. Probiotic Supplements: Their Strategies in the Therapeutic and Prophylactic of Human Life-Threatening Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):11290. DOI:10.3390/ijms222011290
113. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol*. 2021;29(8):667-85. DOI:10.1016/j.tim.2021.01.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Актуальные вопросы профилактики рака желудка

Ю.П. Успенский^{1,2}, Н.В. Барышникова^{1,2,3}, А.А. Краснов⁴, С.В. Петленко⁵, В.А. Апрытина⁶

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

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

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶АННО ВО «Научно-исследовательский центр "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии"», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Профилактика рака желудка, как первичная, так и вторичная, является крайне важным компонентом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Весьма актуальны правильный сбор анамнеза с оценкой вероятности развития наследственного (семейного) рака, устранение факторов риска (нарушенное питание, привычные/хронические интоксикации, ожирение, инфекция *Helicobacter pylori* и другие), а также применение гастропротекторов (в частности, препарата Регастим Гастро), особенно у лиц с потенциально предраковым состоянием – хроническим атрофическим гастритом. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования препарата Регастим Гастро (действующее вещество – альфа-глутамил триптофан) в терапии хронического атрофического гастрита установлено, что этот препарат обладает мощным противовоспалительным действием и регенераторной активностью. Прием препарата Регастим Гастро по сравнению с плацебо статистически значимо способствовал снижению количества клеток воспалительной инфильтрации на 1 мм² слизистой оболочки желудка. В большей степени Регастим Гастро способствовал уменьшению эозинофильной (в 3 раза) и нейтрофильной (в 4 раза) инфильтрации слизистой оболочки желудка. Он также снижал количество макрофагов, лимфоцитов и плазмочитов. Помимо противовоспалительных свойств препарат оказывал выраженный регенераторный эффект. На фоне приема Регастим Гастро имело место статистически значимое ($p=0,028$) увеличение количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка – на 26,1% в сравнении с исходными показателями скрининга. В группе пациентов, принимавших плацебо, напротив, отмечалось прогрессирование патологического процесса, сопровождавшееся снижением количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка после окончания лечения в сравнении с исходными показателями. После курса терапии у пациентов, принимавших препарат Регастим Гастро количество желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка было статистически значимо больше в сравнении с результатами в группе принимавших плацебо ($p=0,013$). Вследствие комплексного воздействия препарата отмечалось улучшение функциональных параметров слизистой оболочки желудка. После курса Регастим Гастро отмечалось улучшение кислотопродукции: смещение в кислую сторону среднего значения pH (в 1,6 раза) и повышение значения индекса кислотности как при сравнении с исходными значениями (в 5,4 раза), так и в сравнении с группой принимавших плацебо (в 2,9 раза). Назначение Регастим Гастро пациентам с гастритом, как *H. pylori* (+), так и *H. pylori* (-), еще до развития атрофии слизистой оболочки желудка с целью уменьшения фактора воспаления и предупреждения возникновения атрофии может иметь максимальную антиканцерогенную активность.

Ключевые слова: атрофия, рак желудка, гастропротекторы, альфа-глутамил-триптофан

Для цитирования: Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрытина В.А. Актуальные вопросы профилактики рака желудка. Consilium Medicum. 2022;24(5):358–364. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201922

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Еще в 1947 г. один из ведущих специалистов отечественной онкологии, академик Н.Н. Петров, написал: «Мы знаем уже так много о причинах рака, что не только возможно, но и совершенно необходимо поставить противораковую борьбу на рельсы профилактики» [1].

Проведение мероприятий по профилактике рака желудка является актуальным и эффективным по двум основным причинам:

1. Рак желудка входит в первую десятку по заболеваемости и в первую тройку по смертности в общей структуре

Информация об авторах / Information about the authors

Барышникова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доц., мл. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭМ. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7429-0336

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии имени В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова». E-mail: uspenskiy65@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Краснов Алексей Александрович – д-р мед. наук, доц. каф. медико-валеологических дисциплин ФГБОУ ВО «РГПУ им. А.И. Герцена». E-mail: dr.krasnov_28@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8732-6390

Петленко Сергей Викторович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова». E-mail: petlenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2752-4598

Апрытина Вера Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. химии пептидов отд. биogerонтологии АННО ВО «НИЦ "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии"». E-mail: vera1577@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9819-6835

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

Yury P. Uspenskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: uspenskiy65@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Alexey A. Krasnov – D. Sci. (Med.), Herzen Russian State Pedagogical University. E-mail: dr_krasnov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8732-6390

Sergey V. Petlenko – D. Sci. (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology. E-mail: petlenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2752-4598

Vera A. Apryatina – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. E-mail: vera1577@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9819-6835

Topical issues of prevention of stomach cancer: A review

Yury P. Uspenskiy^{1,2}, Natalia V. Baryshnikova^{1,2,3}, Alexey A. Krasnov⁴, Sergey V. Petlenko⁵, Vera A. Apryatina⁶

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁴Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Prevention of gastric cancer, both primary and secondary, is an extremely important component of the management of gastroenterological patients. The correct collection of anamnesis with an assessment of the hereditary (family) cancer risk, the action of risk factors (eating disorders, habitual/chronic intoxication, obesity, *Helicobacter pylori* infection, etc.), as well as the use of gastroprotectors (in particular, the drug Regastim Gastro), especially in persons with potentially precancerous condition is chronic atrophic gastritis. According to the data of a double-blind placebo-controlled randomized study Regastim Gastro (active ingredient – alpha-glutamyl tryptophan) in the treatment of chronic atrophic gastritis, it was found that this drug has a powerful anti-inflammatory effect and regenerative activity. Taking the drug Regastim Gastro, compared with placebo, statistically significantly contributed to a decrease in the number of inflammatory infiltration cells per 1 mm² of the gastric mucosa. Regastim Gastro decreases in eosinophilic (3 times) and neutrophilic (4 times) infiltration of the gastric mucosa and also reduced the number of macrophages, lymphocytes and plasmacytes. In addition to anti-inflammatory properties, the drug also had a pronounced regenerative effect. Taking of Regastim Gastro statistically significant ($p=0.028$) increases in the number of glands per 1 mm² of the gastric mucosa – by 26.1% compared with the initial screening indicators. In the group of patients taking placebo, on the contrary, there was a further progression of the pathological process, accompanied by a decrease in the number of glands per 1 mm² of the gastric mucosa after the end of treatment in comparison with the initial indicators. After the course of therapy, the number of glands per 1 mm² of the gastric mucosa in patients taking the drug Regastim Gastro was statistically significantly higher in comparison with the results in the placebo group ($p=0.013$). After the course of Regastim Gastro, there was an improvement in acid production: a shift in the acidic side of the average pH value (1.6 times) and an increase in the value of the acidity index, both when compared with the initial values (5.4 times) and in comparison with the placebo group (2.9 times). The intake of Regastim Gastro to patients with gastritis, both *H. pylori* (+) and *H. pylori* (-) before the development of atrophy of the gastric mucosa can reduce the inflammatory factor, prevent the occurrence of atrophy and may have maximum anti-carcinogenic action.

Keywords: atrophy, stomach cancer, gastroprotectors, alpha-glutamyl-tryptophan

For citation: Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Topical issues of prevention of stomach cancer: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):358–364. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201922

онкологической патологии в России [2], а также является второй по значимости причиной смерти от рака во всем мире [3].

2. Рак желудка – одно из немногих онкологических заболеваний, одна из важных причин которого устранима. Это своевременное выявление и эрадикация *Helicobacter pylori*, колонизирующего слизистую оболочку желудка (микроб, который признан канцерогеном первого порядка Международным агентством по изучению рака) [4, 5].

Мероприятия по предупреждению развития рака можно разделить на первичную и вторичную профилактику. Первичная, или доклиническая, профилактика рака желудка подразумевает предупреждение возникновения опухоли и предшествующих предопухолевых состояний. Достигается это с помощью устранения, ослабления или нейтрализации воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, модификации образа жизни, повышения неспецифической резистентности организма, а также посредством проведения просветительской противораковой работы, т.е. информирования пациентов о факторах риска развития различных злокачественных опухолей, симптомах тревоги, предраковых состояниях и заболеваниях [1].

Одна из важных составляющих первичной профилактики – это уменьшение или нивелирование воздействия следующих факторов риска развития рака желудка [6–13]:

1. Генетические факторы: наличие ближайших родственников с выявленным раком желудка.
2. Фактор питания: включение в рацион большого количества красного мяса, копченостей, жира, большого содержания соли.
3. Факторы внешней среды: действие канцерогенных химических и физических факторов, например нитратов и нитритов при продолжительном воздействии, а также асбеста, полициклических ароматических угле-

водородов или других профессиональных вредных факторов.

4. Привычные интоксикации: табакокурение, злоупотребление алкоголем, а также длительный прием некоторых лекарственных средств.
5. Фактор возраста: риск развития рака желудка повышается у лиц старше 45–50 лет.
6. Действие инфекционных агентов:
 - *H. pylori*;
 - вирус Эпштейна–Барр.
7. Фактор сопутствующих заболеваний:
 - патология пищеварительной системы: хронический атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, полипы и полипоз желудка, болезнь Менетрие, пернициозная анемия (болезнь Аддисона), аутоиммунный атрофический гастрит, гистологические признаки кишечной метаплазии или дисплазии желудка;
 - ожирение;
 - нарушение микробиоты желудочно-кишечного тракта.

После определения основных факторов риска наиболее важным является создание комплекса конкретных мероприятий, направленных на нивелирование или хотя бы уменьшение неблагоприятных воздействий в плане первичной профилактики рака желудка.

Генетические факторы. Наследственность, отягощенная по раку желудка, сопряжена с увеличением риска развития этого злокачественного заболевания у индивидуума в 2–10 раз [14]. Первичная профилактика рака может осуществляться по двум направлениям. Во-первых, при выявлении у пациента рака желудка его ближайшие родственники должны быть информированы о повышенных рисках развития рака у них, а также им должно быть предложено регулярное обследование с целью выявления возможных предраковых заболеваний и обнаружения рака желудка на самой ранней стадии. Во-вторых, если при сборе семейно-

го анамнеза выясняется, что у пациента есть родственники первой линии с раком желудка, то таким людям должны быть даны рекомендации по регулярному прохождению скринингового обследования. Следует обратить внимание на то, что повышение риска возникновения рака желудка может быть и при других генетических заболеваниях, например при синдроме Линча, Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Коудена, семейном аденоматозном полипозе, наследственном раке молочной железы и яичников и т.п. [15]. Лица с этими заболеваниями также подлежат диспансеризации с целью раннего выявления рака желудка.

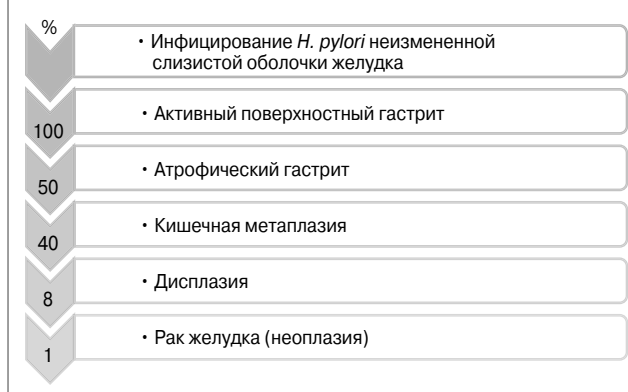
Фактор питания. Для уменьшения негативной роли этого фактора рекомендуется рационализация питания: употребление свежих фруктов, клетчатки, витаминов (особенно бета-каротина, витамина С), зеленого чая, белого мяса [16–18]. Риск некардиального рака желудка снижается также у лиц, придерживающихся средиземноморской диеты [19]. Важным моментом является ограничение потребления соли, поскольку показано, что увеличение в рационе соли на 5 г в сутки повышает риск развития рака желудка на 12% [20]. Рекомендуется уменьшение употребления красного мяса, копченостей и животных жиров. Считается, что красное мясо может увеличить риск развития рака желудка [21–22].

Факторы внешней среды. Уменьшению воздействия канцерогенных химических и физических факторов могут способствовать отказ от использования агрессивных химических реагентов, оптимизация и повышение безопасности места работы индивидуума, окружающей его природной среды, дома, в котором он живет. Отдельно можно рассмотреть такой внешний фактор, как длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), который некоторые исследователи рассматривают как потенциальный независимый фактор риска развития рака желудка, повышающий вероятность возникновения этого заболевания в 2,4–3,0 раза [23–25]. В литературе описывается возможный механизм канцерогенеза при использовании этой группы препаратов, который связывают с гипергастринемией на фоне приема ИПП [26], потенциально увеличивающей риск развития онкологических заболеваний.

В частности, есть работы, демонстрирующие взаимосвязь между гипергастринемией и риском развития рака желудка у лабораторных животных [27–32]. С другой стороны, длительное применение ИПП в случае персистенции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка ведет к транслокации зоны колонизации возбудителя из антрального отдела в тело желудка, развитию пангастрита и атрофии слизистой оболочки желудка [33–35]. Следовательно, к продолжительному приему этой группы препаратов надо относиться взвешенно, а при назначении длительной терапии ИПП (при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в качестве терапии прикрытия и др.) необходимо определять *H. pylori*-статус пациента и одновременно проводить эрадикационную и гастропротекторную терапию. В этом плане также возможно использовать препарат Регастим Гастро, который помимо гастропротекторной активности обладает способностью к восстановлению поврежденной слизистой желудка.

Привычные интоксикации. В исследованиях продемонстрировано, что у курящих или когда-либо куривших людей по сравнению с некурящими риск рака желудка увеличен на 45% [36]. По данным Международного агентства по изучению рака, курение может быть причиной развития до 10% всех случаев рака желудка [37]. В отношении алкоголя прослеживается дозозависимый эффект: риск возникновения рака желудка повышается при употреблении пива или крепкого алкоголя в больших дозах ежедневно [38–39]. Следовательно, отказ от курения и употребления алкоголя, в первую очередь борьба с табакокурением, являются важными компонентами по профилактике самых разных видов рака, в том числе рака желудка.

Рис. 1. Каскад Корреа – изменения слизистой оболочки желудка при инфицировании *H. pylori*.



Действие инфекционных агентов. Вирус Эпштейна–Барр ассоциирован с лимфоэпителиомоподобными карциномами желудка. Недавний систематический обзор и метаанализ исследований «случай-контроль» показали, что персистенция этого вируса связана с 18-кратным повышением риска рака желудка [40]. Некоторые исследования «случай-контроль» показали, что одновременное заражение *H. pylori* и вирусом Эпштейна–Барр связано с более тяжелым воспалением желудка и повышенным риском рака желудка [41, 42]. Однако если в отношении потенциальной канцерогенности вируса Эпштейна–Барр еще ведется дискуссия, то роль *H. pylori* как пускового фактора развития рака желудка уже никто не отрицает. Более того, в VI Маастрихтском соглашении инфекция *H. pylori* рассматривается как основной этиологический фактор ненаследственной аденокарциномы желудка, включая рак проксимального отдела желудка [43]. В цепочке возникающих под воздействием факторов риска патологических изменений слизистой оболочки желудка от гастрита до аденокарциномы, известной как каскад Корреа, в качестве примера триггерного фактора как раз приводится инфицирование *H. pylori* (рис. 1) [44, 45].

Из рисунка видно, что инфицирование *H. pylori* приводит к развитию рака желудка у всего лишь 1% пациентов, но если смотреть в целом, то на долю этого инфекционного фактора может приходиться до 70–90% всех случаев некардиальной аденокарциномы желудка [46–49]. Во многих исследованиях прослеживается связь повышенного риска атрофии слизистой оболочки желудка и рака желудка с инфицированием *sagA*(+) штаммами *H. pylori* [50, 51]. Профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов может осуществляться с помощью проведения санитарно-просветительской работы с населением с целью предупреждения заражения данными микроорганизмами, а также с помощью эрадикации этих микроорганизмов, в частности *H. pylori*. Согласно российским и международным рекомендациям эффективная антихеликобактерная терапия, особенно проведенная до начала развития атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, способствует достоверному снижению риска развития рака желудка [43, 52, 53].

Всем пациентам с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, для предотвращения прогрессирования атрофии также рекомендуется проведение эрадикационной терапии [43, 54–57]. Однако пациенты с высокой стадией гастрита и/или обширной эндоскопической атрофией по системе OLGA/OLGIM III–IV даже в случае успешной эрадикации *H. pylori* по-прежнему подвержены риску развития рака желудка [43]. Следовательно, лицам, инфицированным *H. pylori*, в качестве оптимальной первичной профилактики рака желудка можно предложить проведение эрадикационной терапии, что особенно эффективно до развития атрофии слизистой оболочки желудка. Возможности восстановления атрофированной

слизистой оболочки желудка как способа профилактики онкопатологии желудка рассмотрены ниже.

Фактор сопутствующих заболеваний. Ожирение считается самостоятельным фактором риска рака желудка [58]. Возможные механизмы, связывающие ожирение с раком желудка, могут включать желудочно-пищеводный рефлюкс, связанный с ожирением, инсулинорезистентность, измененные уровни адипонектина, лептина, грелина (регуляция пищевого поведения) и аномально повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста в крови, а также стимуляцию хронического воспалительного процесса в организме [59, 60]. Установлено, что ожирение связано с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и С-реактивный белок [61]. В свою очередь, воспаление может стимулировать развитие рака путем активации комплексного пути нуклеотидного универсального фактора трансляции NF- κ B [62]. Для уменьшения влияния ожирения рекомендуется повышение физической активности и борьба с избыточным весом.

Нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта, в первую очередь желудка, могут быть связаны с повышенным риском рака желудка [63–65]. При этом нет единого мнения о взаимосвязи между разнообразием микробиоты и раком желудка, однако несколько исследований показали связь между изменением уровня конкретных микроорганизмов и раком желудка. Так, обнаружено, что *Lactobacillus* и *Lactococcus* присутствуют в более высоких пропорциях у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой [66–68]. Хотя в исследованиях не продемонстрировано причинно-следственной роли нарушений микробиоты, исследователи предполагают потенциальный механизм чрезмерной представленности этих родов бактерий у пациентов с раком желудка: *Lactococcus* и *Lactobacillus* содержат микроорганизмы, которые продуцируют молочную кислоту и теоретически могут способствовать прогрессированию опухоли, учитывая, что лактат может служить источником энергии для роста опухоли и ангиогенеза [69].

Другое исследование продемонстрировало, что семейство *Lachnospiraceae* увеличено у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой [66]. Увеличение количества микробов семейства *Lachnospiraceae* может быть связано с поддержанием воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [70]. В дополнение к увеличению доли *Lachnospiraceae* и *Lactobacillus* L. Wang и соавт. сообщили, что тип *Nitrospirae* присутствовал у всех пациентов с раком желудка, но полностью отсутствовал у пациентов с хроническим гастритом [71]. Несколько родов бактерий, обычно встречающихся в полости рта, включая *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Haemophilus* и *Campylobacter*, также обнаружены в более высоких относительных количествах у больных раком желудка [68]. Однако вопросы возможной роли желудочной микробиоты в потенцировании развития рака желудка нуждаются в дальнейшем изучении.

Достаточно сложно обстоят дела с ведением пациентов с заболеваниями, которые считаются предраковыми (хронический атрофический гастрит, полипы и полипоз желудка, болезнь Менетрие, пернициозная анемия). При выявлении этих заболеваний, а также предраковых гистологических изменений слизистой оболочки желудка (атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии) рекомендованы мероприятия, входящие в понятие вторичной (клинической) профилактики рака желудка, или скрининга рака желудка, включающей в себя раннее выявление и лечение предопухолевых состояний, диспансеризацию, динамическую эндоскопическую диагностику и гистологическое исследование.

На сегодняшний день национальные популяционные программы скрининга рака желудка в бессимптомной популяции существуют только в Японии и Южной Корее [72], где показатели заболеваемости раком желудка достаточно высоки (в том числе и из-за особенностей национальных

блюд), но в течение последних лет имеют тенденцию к снижению. Согласно этим программам проводится эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с интервалами в 2–3 года начиная с 40 лет (Корея) и 50 лет (Япония) [73, 74].

В странах с низкой заболеваемостью раком желудка массовый популяционный скрининг рака не настолько эффективен, не ведет к снижению смертности и экономически невыгоден [75]. В России пока нет национальных программ скрининга рака желудка, но проводится оптимизация диспансерного учета пациентов с целью максимально раннего выявления предраковых заболеваний и состояний, а также диагностики рака желудка на ранних стадиях. При этом особое внимание нужно уделять лицам старше 45–50 лет, когда начинает действовать возрастной фактор риска развития рака желудка.

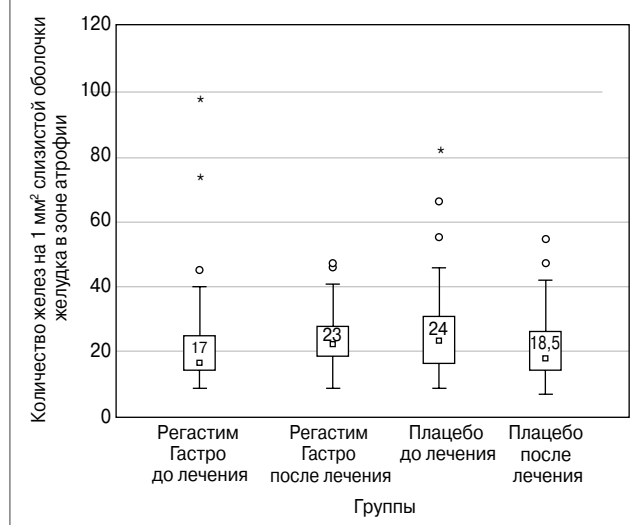
К методам профилактики рака желудка относится также использование лекарственных препаратов, которые способствуют стабилизации или регрессу атрофии слизистой оболочки желудка, – гастропротекторов и стимуляторов репарации тканей. К представителям первой группы (гастропротекторам) относятся ребамипид, висмута трикалия дицитрат. Ко второй группе – стимуляторам репарации тканей – Регастим Гастро (альфа-глутамил-триптофан).

Ребамипид обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка посредством стимулирования синтеза простагландинов, ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также улучшения кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышения синтеза гликопротеинов и бикарбонатов и усиления пролиферации эпителиальных клеток желудка [76, 77]. Антихеликобактерный эффект ребамипида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам при его воздействии доказано [78]. Длительный прием ребамипида в течение 1 года потенцирует репаративные процессы в слизистой оболочке желудка и приводит к уменьшению воспаления (нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации) как в присутствии *H. pylori*, так и после его эрадикации [79, 80].

Висмут трикалия дицитрат в первую очередь используется для повышения эффективности эрадикационной терапии, поскольку первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к данному препарату отсутствует, он обладает собственным антихеликобактерным эффектом и способствует повышению успешности эрадикации возбудителя даже в случае его резистентности к кларитромицину [81]. Висмута трикалия дицитрат обладает свойствами кишечного антисептика, и его включение в схемы эрадикационной терапии уменьшает риск таких побочных эффектов, как антибиотикоассоциированная диарея и дисбиоз кишечника, он также оказывает благоприятное влияние на состояние кишечной эндоэкологии [82, 83]. Цитопротективные свойства препаратов висмута связаны с уменьшением воспаления в слизистой оболочке желудка и с подавлением процессов перекисного окисления липидов [84, 85]. Кроме того, препараты висмута способны стимулировать обратное развитие атрофии [86].

Разработанный в АО МБНПК «Цитомед» препарат Регастим Гастро (альфа-глутамил-триптофан) может занять достойное место в списке средств, включенных в комплексную терапию хронического атрофического гастрита благодаря широкому потенциалу возможностей, в особенности регенераторному эффекту, способствующему регрессу атрофии слизистой оболочки желудка. Впервые свойства гастропротектора и стимулятора репарации тканей у альфа-глутамил-триптофана выявили в доклинических исследованиях, где было показано, что его введение препятствует развитию язвенных поражений желудка, вызванных индометацином, со снижением площади разрушений слизистой оболочки желудка крыс в 5 раз. Препарат способствовал уменьшению количества и площади язвенных поражений

Рис. 2. Диаграмма размаха динамики количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка в процессе приема препарата Регастим Гастро и плацебо (представлены медианы, 25 и 75% квартили, выбросы значений, минимальные и максимальные значения показателя).



желудка, вызванных стрессом, в 2,3–2,6 раза, а также снижал в сыворотке концентрацию конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида – в 2,1 раза и приводил к повышению активности супероксиддисмутазы в 1,6 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы [87].

В клинических исследованиях прием альфа-глутамил-триптофана способствовал достоверному снижению заболеваемости органов пищеварения у лиц, подверженных воздействию неблагоприятных профессиональных факторов химической природы, в 1,5 раза, со 125,1 до 85,7%, а при последующем наблюдении зафиксирована тенденция к снижению уровня желудочно-кишечной патологии, которая сохранялась у обследованных в течение 1 года после первичного обследования и применения препарата [88, 89].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Регастим Гастро в терапии хронического атрофического гастрита, установлено, что он обладает мощным противовоспалительным действием и регенераторной активностью.

Прием Регастим Гастро по сравнению с плацебо статистически значимо способствовал снижению количества клеток воспалительной инфильтрации на 1 мм² слизистой оболочки желудка: эозинофильных гранулоцитов – в 3 раза, нейтрофильных гранулоцитов – в 4 раза, макрофагов – в 1,5 раза, лимфоцитов – на 28,2%, плазматических – на 29,6%. На фоне приема препарата Регастим Гастро имело место статистически значимое ($p=0,028$) увеличение на 26,1% количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка в сравнении с исходными показателями скрининга.

В группе пациентов, принимавших плацебо, напротив, отмечалось снижение количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка после окончания лечения в сравнении с показателями скрининга. Межгрупповое сравнение итоговых показателей лечения продемонстрировало, что после курса терапии у пациентов, принимавших препарат Регастим Гастро, количество желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка было статистически значимо больше в сравнении с результатами в группе принимавших плацебо ($p=0,013$); рис. 2.

После курсового приема Регастим Гастро отмечалось и улучшение кислотопродукции, наблюдались следующие статистически значимые изменения: сдвиг в кислую сторону среднего значения pH в 1,59 раза и повышение

значения индекса кислотности как при сравнении с исходными значениями – в 5,44 раза, так и в сравнении с группой принимавших плацебо – в 2,94 раза [90].

Заключение

Профилактика рака желудка, как первичная, так и вторичная, является важным компонентом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Необходимы актуальный и правильный сбор анамнеза с оценкой вероятности развития наследственного (семейного) рака и устранение факторов риска, в том числе эрадикация *H. pylori*, и применение гастропротекторов (в частности, Регастим Гастро), особенно у лиц с потенциально предраковым состоянием – хроническим атрофическим гастритом. Назначение Регастим Гастро пациентам с гастритом, как *H. pylori* (+), так и *H. pylori* (–), еще до развития атрофии слизистой оболочки желудка с целью уменьшения фактора воспаления и предупреждения возникновения атрофии может иметь максимальную антиканцерогенную активность.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Первичная профилактика рака – первая линия обороны в противораковой борьбе. Режим доступа: <https://rosoncower.ru/library/another/004.pdf>. Ссылка активна на 09.09.2022 [Pervichnaia profilaktika raka – pervaia liniia oborony v protivorakovoi borbe. Available at: <https://rosoncower.ru/library/another/004.pdf>. Accessed: 09.09.2022 (in Russian)].
2. Roser M, Ritchie H. Cancer. Available at: <https://ourworldindata.org/cancer>. Accessed: 09.09.2022.
3. Herrera V, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(11):971–6. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.03031.x
4. Бордин Д.С. Рак желудка: на что обратить внимание врачу первичного звена? *Лечащий врач.* 2022. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/articles/15438338?ysclid=l8blqxl25u937289776>. Ссылка активна на 09.09.2022 [Bordin DS. Rak zheludka: na chto obratit' vnimanie vrachu pervichnogo zvena? *Lechashchii vrach.* 2022. Available at: <https://www.lvrach.ru/articles/15438338?ysclid=l8blqxl25u937289776>. Accessed: 09.09.2022 (in Russian)].
5. World Cancer Report. Available at: <https://www.iarc.who.int/featured-news/new-world-cancer-report/>. Accessed: 09.09.2022.
6. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. М.: Научный мир, 2000, с. 26–30, 34–56 [Zaridze DG. Kantserogenez. Moscow: Nauchnyi mir, 2000, p. 26–30, 34–56 (in Russian)].
7. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез. М.: Научный мир, 2000, с. 86–87 [Kopnin BP. Opukholevyie supressory i mutatornyie geny. Kantserogenez. Moscow: Nauchnyi mir, 2000, p. 86–87 (in Russian)].
8. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжело Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. М.: ИздАТ, 2002 [Chernousov AF, Polikarpov SA, Godzhelo EA. Rannii rak i predopukholevyie zabolevaniia zheludka. Moscow: Izdat, 2002 (in Russian)].
9. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000;3(4):219–25. DOI:10.1007/pl00011720
10. Сельчук В.Ю., Никитин М.П. Рак желудка. *ПМЖ.* 2003;26:1441 [Sel'chuk VYu, Nikulin MP. Rak zheludka. *RMZh.* 2003;26:1441 (in Russian)].

11. Прохоров А.В., Лабунец И.Н., Короткевич П.Е., Гедевич З.Э. Рак желудка: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2021 [Prokhorov AV, Labunets IN, Korotkevich PE, Gedrevich ZE. Rak zheludka: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BGMU, 2021 (in Russian)].
12. Peng WJ, Jia XJ, Wei BG, et al. Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(7):1141-9. DOI:10.1007/s00432-014-1791-3
13. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, et al. Chromium VI and stomach cancer: a metaanalysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015;72(2):151-9. DOI:10.1136/oemed-2014-102178
14. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(2):237-42. DOI:10.1038/sj.bjc.6605380
15. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103094
16. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(4):312-27. DOI:10.1097/01.cej.0000236255.95769.22
17. Huang Y, Chen H, Zhou L, et al. Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2017;20(17):3183-92. DOI:10.1017/S1368980017002208
18. Kim SR, Kim K, Lee SA, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):826. DOI:10.3390/nu11040826
19. Buckland G, Travier N, Huerta JM, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):598-606. DOI:10.1002/ijc.29411
20. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2820-32. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.010
21. Ferro A, Rosato V, Rota M, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int J Cancer*. 2020;147(1):45-55. DOI:10.1002/ijc.32707
22. González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):345-54. DOI:10.1093/jnci/djj071
23. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. DOI:10.1136/bmjopen-2017-017739
24. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314605
25. Suissa S, Suissa A. Proton-pump inhibitors and increased gastric cancer risk: time-related biases. *Gut*. 2018;67(12):2228-9. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315729
26. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Petersen H. Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut*. 1991;32(6):698-701. DOI:10.1136/gut.32.6.698
27. Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. *Dig Dis Sci*. 1991;36(2):129-36. DOI:10.1007/BF01300745
28. Kidd M, Tang LH, Modlin IM, et al. Gastrin-mediated alterations in gastric epithelial apoptosis and proliferation in a mastomys rodent model of gastric neoplasia. *Digestion*. 2000;62(2-3):143-51. DOI:10.1159/000007806
29. Ho AC, Horton KM, Fishman EK. Gastric carcinoid tumors as a consequence of chronic hypergastrinemia: spiral CT findings. *Clin Imaging*. 2000;24(4):200-3. DOI:10.1016/s0899-7071(00)00199-6
30. Henwood M, Clarke PA, Smith AM, Watson SA. Expression of gastrin in developing gastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2001;88(4):564-8. DOI:10.1046/j.1365-2168.2001.01716.x
31. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:119-39. DOI:10.1146/annurev.physiol.63.1.119
32. Риск развития злокачественных новообразований у больных, получающих ингибиторы протонной помпы. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2016/01/27/> Ссылка активна на 09.09.2022 [Risk razvitiia zlokachestvennykh novoobrazovaniy u bol'nykh, poluchaiushchikh inhibitory protonnoi pompy. Available at: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2016/01/27/> Accessed: 09.09.2022 (in Russian)].
33. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1018-22. DOI:10.1056/NEJM199604183341603
34. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter*. 2000;5(4):206-14. DOI:10.1046/j.1523-5378.2000.00032.x
35. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):639-47. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x
36. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107(4):629-34. DOI:10.1002/ijc.11426
37. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono83-1.pdf>. Accessed: 09.09.2022.
38. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 2017;141(10):1950-62. DOI:10.1002/ijc.30891
39. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:238-46. DOI:10.12659/msm.899423

40. Tavakoli A, Monavari SH, Soleymani Mohammadi F, et al. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):493. DOI:10.1186/s12885-020-07013-x
41. Cárdenas-Mondragón MG, Torres J, Flores-Luna L, et al. Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1866-73. DOI:10.1038/bjc.2015.175
42. Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Dong LT, Espinoza JL. Epstein-Barr Virus and Helicobacter Pylori Co-Infection in Non-Malignant Gastrointestinal Disorders. *Pathogens*. 2020;9(2):104. DOI:10.3390/pathogens9020104
43. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
44. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(Suppl. 1):S37-43.
45. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-7. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.002
46. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70137-7
47. Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121(4):784-91. DOI:10.1053/gast.2001.27999
48. Mitchell H, English DR, Elliott F, et al. Immunoblotting using multiple antigens is essential to demonstrate the true risk of Helicobacter pylori infection for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):903-10. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03792.x
49. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, et al. Is Helicobacter pylori infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):252-8. DOI:10.1093/aje/kwh039
50. Shakeri R, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, et al. Multiplex H. pylori Serology and Risk of Gastric Cardia and Noncardia Adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2015;75(22):4876-83. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0556
51. Simán JH, Engstrand L, Berglund G, et al. Helicobacter pylori and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(8):933-40. DOI:10.1080/00365520601173863
52. Kong Y, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903-11. DOI:10.3748/wjg.v20.i19.5903
53. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166-75. DOI:10.1007/s10120-015-0462-7
54. Ивашкин В.Т., Маев И.Б., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
55. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганеева Д.И., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and Helicobacter Pylori-Associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;2:3-21 (in Russian)].
56. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
57. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion*. 2012;85(2):126-30. DOI:10.1159/000334684
58. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020004. DOI:10.4178/epih.e2020004
59. Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(7):2383-90. DOI:10.2741/4059
60. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1229:45-52. DOI:10.1111/j.1749-6632.2011.06096.x
61. Mohammadi M. Role of Obesity in the Tumorigenesis of Gastric Cancer. *Int J Prev Med*. 2020;11:148. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_153_19
62. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *J Clin Oncol*. 2010;28(26):4058-65. DOI:10.1200/JCO.2010.27.9935
63. Stewart OA, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1220-30. DOI:10.1080/19490976.2020.1762520
64. Dai D, Yang Y, Yu J, et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2021;12(12):1104. DOI:10.1038/s41419-021-04396-y
65. Bessède E, Megraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt. 3):11-7. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.05.001
66. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep*. 2014;4:4202. DOI:10.1038/srep04202
67. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter*. 2014;19(6):407-16. DOI:10.1111/hel.12145
68. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, et al. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2017;7(1):15957. DOI:10.1038/s41598-017-16289-2
69. Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33418. DOI:10.1371/journal.pone.0033418
70. Berry D, Reinisch W. Intestinal microbiota: a source of novel biomarkers in inflammatory bowel diseases? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):47-58. DOI:10.1016/j.bpg.2013.03.005
71. Wang L, Zhou J, Xin Y, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):261-6. DOI:10.1097/MEG.0000000000000542
72. Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В., и др. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка. *Докладная гастроэнтерология*. 2018;7(2):44-58 [Bakulin IG, Pirogov SS, Bakulina NV, et al. Prophylaxis and early diagnosis of stomach cancer. *Doklady na gastroenterologiya*. 2018;7(2):44-58 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20187244
73. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(6):895-905. DOI:10.1016/j.bpg.2015.09.013
74. Lee S, Jun JK, Suh M, et al. Gastric cancer screening uptake trends in Korea: results for the National Cancer Screening Program from 2002 to 2011: a prospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e533. DOI:10.1097/MD.0000000000000533
75. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):18-28. DOI:10.1016/j.gie.2016.02.028
76. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
77. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):153-9. DOI:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x
78. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895-9. DOI:10.1128/AAC.42.8.1895
79. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7. DOI:10.1023/a:1014716822702
80. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI:10.1155/2015/865146
81. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311019
82. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией Helicobacter pylori: обоснование необходимости использования препаратов висмута. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;6:116-21 [Baryshnikova NV, Uspenskii YuP, Tkachenko EI. Optimization of treatment of patients with diseases associated with Helicobacter pylori infection: justifying of bismuth preparations using. *Ekspr Klin Gastroenterol*. 2009;6:116-21 (in Russian)].
83. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей). М., 2008 [Parfenov AI, Ruchkina IN. Sindrom razdrzhennoho kishechnika (rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachei). Moscow, 2008 (in Russian)].
84. Tulassay Z, Herszényi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):99-108. DOI:10.1016/j.bpg.2010.02.006
85. Bagdi G, McGinn TR, Ye X, et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci*. 1999;44(12):2419-28. DOI:10.1023/a:1026618501729
86. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., и др. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации H. pylori и пролонгированном приеме препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;24(5):21-8 [Kononov AV, Mozgovoii SI, Rybkina LB, et al. Otsenka tsitoprotektivnogo vlianiia vismuta trikalialia ditsitrata na slizistuiu obolochku zheludka pri eradikatsii H. pylori i prolongirovannom prieme preparata. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2014;24(5):21-8 (in Russian)].
87. Петленко И.С., Егорова Т.Ю., Петленко С.В., и др. Экспериментальное изучение специфической активности L-глутамил-L-триптофана. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:175 [Petlenko IS, Egorova TY, Petlenko SV, et al. Experimental study of the specific activity of L-glutamyl-L-tryptophan. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;3:175 (in Russian)].
88. Петленко С.В. Иммунная система человека в условиях химической опасности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2007 [Petlenko SV. Immunnaya sistema cheloveka v usloviyakh khimicheskoi opasnosti. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2007 (in Russian)].
89. Петленко С.В., Иванов М.Б., Лось С.П., и др. Новый подход к интегральной оценке иммунной системы человека в условиях воздействия комплекса факторов химически опасных объектов. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2010;11:195-216 [Petlenko SV, Ivanov MB, Los SP, et al. The new approach to an integrates estimation of immune system of the person in conditions of influence of a complex of factors of objects of chemical hazard. *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2010;11:195-216 (in Russian)].
90. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., и др. Влияние Регастим Гастро на восстановление кислотопrodukcii в желудке по данным суточной рН-метрии у больных хроническим атрофическим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):40-7 [Uspenskii YuP, Baryshnikova NV, Krasnov AA, et al. The effectiveness of Regasthim Gastro in restoring acid production in the stomach according to daily pH-metry in patients with chronic atrophic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2):40-7 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-198-2-40-47

Статья поступила в редакцию /

The article received:

07.09.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

26.09.2022



OMNIDOCUTOR.RU