

# CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №5, 2023

VOL. 25, No. 5, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением



Представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микробиоту



Значение пробиотиков в современных алгоритмах терапии СРК



Алгоритм ведения пациента с СРК



Распространенность неалкогольной жировой болезни печени



Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта при перекресте функциональной патологии



Особенности антибактериальной терапии при панкреатодуоденальной резекции



Перспективы раннего выявления хронического панкреатита

# CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 25, №5, 2023

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

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

Год основания журнала – 1999.

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

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

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

## Главный редактор номера:

**Маев Игорь Вениаминович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
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 2023, том 25, №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: 22 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

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

Коммерческий отдел

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

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

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

Работа с подписчиками:

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

## РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

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

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературные редакторы-корректоры:

Полина Правдикова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 25, NO. 5, 2023

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

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

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

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

## Editor-in-Chief:

### Victor V. Fomin,

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

## Editor-in-Chief of the issue:

### Igor V. Maev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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, 2023, Volume 25, 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: 22 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

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

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

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

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

All rights reserved. 2023.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

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

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

## Sales Department

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

Alina Antonova

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

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

## Subscription:

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

## EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

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

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

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## Literary Editors-Proofreaders:

Polina Pravdikova, Mariia Manziuk

## Design and Layout:

Sergey Sirotnin

## 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)  
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Косьяков 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)  
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Ушколова 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**

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигорова 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)  
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ПЕДИАТРИЯ**

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**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)  
Дедов 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**

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, 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. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga Iu. Olsiova, 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. Tsylin, 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. Sinityn, 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. Ognernubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**PEDIATRICS**

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

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vazel, 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)

**PHTHYSIOLOGY**

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

	ОБЗОР
<b>Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога</b>	
М.А. Ливзан, О.В. Корпачева, Г.Р. Бикбавова, А.Е. Романюк	301
	ОБЗОР
<b>Хронический панкреатит: перспективы раннего выявления</b>	
Е.М. Леденева, А.Л. Верткин, Ю.В. Седякина, С.С. Курджијева, М.М. Шамуилова	308
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
<b>Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ</b>	
И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый	313
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
<b>Особенности антибактериальной терапии при панкреатодуоденальной резекции</b>	
О.Ю. Гасиева, И.Е. Хатъков, А.Л. Верткин	320
	ОБЗОР
<b>Неалкогольная жировая болезнь печени: от понимания факторов риска к поиску оптимальных схем терапии</b>	
Д.А. Теплюк, А.А. Кайсина, Ш.И. Ибрагимова, А.А. Бестававшили, И.О. Тинькова, Е.Ю. Пашкова, Д.А. Кайбуллаева, А.В. Нерсесов, Ч.С. Павлов	325
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
<b>Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта при перекресте функциональной патологии</b>	
А.Е. Лычкова, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев, Е.И. Кузнецова	333
	ОБЗОР
<b>Значение пробиотиков в современных алгоритмах терапии синдрома раздраженного кишечника</b>	
Д.Н. Андреев, И.В. Маев	336
	ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ
<b>Представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микробиоту: результаты исследования в фокус-группах</b>	
О.В. Головенко, А.О. Головенко	344
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
<b>Снижение рентгеновской плотности печени как потенциальный предиктор тяжелого течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование</b>	
Ю.Ф. Шумская, Д.А. Ахмедзянова, М.Г. Мнацаканян	351
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
<b>Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки у пациента в остром периоде ишемического инсульта. Клинический случай</b>	
Д.В. Абрамов, А.П. Зубарев, В.М. Афанасьев, А.В. Смолькина, Э.А. Каримова	357
	ОБЗОР
<b>Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением</b>	
Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, А.Ю. Ефремова, В.В. Мирцхулава	361
	ОБЗОР
<b>Гастропротективная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию</b>	
О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, С.В. Черемушкин	368

# Contents

REVIEW

**Nausea and vomiting in the practice of a therapist and gastroenterologist**

Mariia A. Livzan, Olga V. Korpacheva, Galiia R. Bikbavova, Alisa E. Romanyuk

301

REVIEW

**Chronic pancreatitis: prospects for early detection**

Ekaterina M. Ledeneva, Arkadiy L. Vertkin, Iuliia V. Sediakina, Marina M. Shamuilova, Svetlana S. Kurdjieva

308

ORIGINAL ARTICLE

**Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis**

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

313

ORIGINAL ARTICLE

**Peculiarities of antibiotic therapy after pancreaticoduodenectomy**

Olga Yu. Gasieva, Igor E. Khatkov, Arkadiy L. Vertkin

320

REVIEW

**Non-alcoholic fatty liver disease: from understanding risk factors to finding optimal treatment regimens**

Daria A. Teplyuk, Aliya A. Kaisina, Shabnam I. Ibragimova, Afina A. Bestavashvili, Irina O. Tinkova, Evgeniia Iu. Pashkova, Jamilya A. Kaibullayeva, Alexander V. Nersesov, Chavdar S. Pavlov

325

ORIGINAL ARTICLE

**Features of the motor function of the gastrointestinal tract at the cross-functional pathology**

Alla E. Lychkova, Aleksey A. Samsonov, Dmitry N. Andreev, Elena I. Kuznetsova

333

REVIEW

**The role of probiotics in current algorithms for the treatment of irritable bowel syndrome**

Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

336

STUDY PROTOCOL

**Opinions of gastroenterologists about intestinal microbiota modulating agents: results of the survey in focus groups**

Oleg V. Golovenko, Alexey O. Golovenko

344

ORIGINAL ARTICLE

**Decreased liver density as a potential predictor of severe COVID-19: a retrospective cohort study**

Yuliya F. Shumskaya, Dina A. Akhmedzyanova, Marina M. Mnatsakanyan

351

CASE REPORT

**Perforative duodenal ulcer in a patient in the acute period of ischemic stroke. Case report**

Dmitriy V. Abramov, Alexander P. Zubarev, Valeriy M. Afanasiev, Antonina V. Smolkina, Elmira A. Karimova

357

REVIEW

**Features of GERD therapy in obese patients**

Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov, Anastasia Yu. Efremova, Vakhtang V. Mirtskhulava

361

REVIEW

**Gastroprotective therapy in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy**

Olga D. Ostroumova, Aleksey I. Kochetkov, Svetlana V. Batyukina, Sergey V. Cheremushkin

368



# Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога

М.А. Ливзан<sup>✉</sup>, О.В. Корпачева, Г.Р. Бикбавова, А.Е. Романюк

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

## Аннотация

Тошнота и рвота являются одними из наиболее распространенных жалоб в амбулаториях и стационарах, при этом они ассоциированы с низким качеством жизни. Причины их разнообразны, а патогенетические механизмы многофакторны. В представленной статье подробно освещается патофизиология тошноты и рвоты, предложен алгоритм последовательных действий, который основан на следующих этапах: выяснении, что пациент подразумевает под тошнотой и рвотой; определении того, являются ли эти симптомы острыми или хроническими; тщательной детализации жалоб; подробном сборе анамнеза; внимательном физикальном обследовании. Указанная последовательность действий врача при первичном обращении пациента формирует основу для проведения дифференциального диагноза и определяет дальнейшее обследование. Отдельное внимание уделяется вопросам лечения тошноты и рвоты, обсуждается место блокаторов дофаминовых рецепторов в купировании этих тягостных симптомов. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по словам «тошнота», «рвота», «послеоперационная рвота», «гастропарез», «блокаторы дофаминовых рецепторов», «домперидон».

**Ключевые слова:** тошнота, рвота, патофизиология рвоты, послеоперационная рвота, блокаторы дофаминовых рецепторов

**Для цитирования:** Ливзан М.А., Корпачева О.В., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е. Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):301–307. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202253

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Nausea and vomiting in the practice of a therapist and gastroenterologist: A review

Mariia A. Livzan<sup>✉</sup>, Olga V. Korpacheva, Galia R. Bikbavova, Alisa E. Romanyuk

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## Abstract

Nausea and vomiting are among the most common complaints in outpatient clinics and hospitals, while they are associated with poor quality of life. Their causes are diverse, and pathogenetic mechanisms are multifactorial. In the presented article, the pathophysiology of nausea and vomiting is examined in detail, an algorithm of sequential actions is proposed, which is based on the following stages: finding out what the patient means by nausea and vomiting; determining whether these symptoms are acute or chronic; thorough detailing of complaints; detailed collection of anamnesis; careful physical examination. The indicated sequence of actions of the doctor during the initial treatment of the patient forms the basis for a differential diagnosis and determines further examination. Special attention is paid to the treatment of nausea and vomiting, the place of dopamine receptor blockers in the relief of these painful symptoms is discussed. The search for literature containing information on relevant studies was conducted in PubMed and Google Scholar systems according to the words: nausea, vomiting, postoperative vomiting, gastroparesis, dopamine receptor blockers, domperidone.

**Keywords:** nausea, vomiting, pathophysiology of vomiting, postoperative vomiting, dopamine receptor blockers

**For citation:** Livzan MA, Korpacheva OV, Bikbavova GR, Romanyuk AE. Nausea and vomiting in the practice of a therapist and gastroenterologist: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):301–307. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202253

## Введение

Тошнота и рвота (Т/Р) – эволюционно выработанные защитные реакции, обеспечивающие удаление из организма токсических агентов. Однако при определенных заболеваниях Т/Р не несут никакой защитной функции, а, напротив, имеют патогенное значение. Эти симптомы встречаются при многих заболеваниях и ассоциированы с низким качеством жизни, с точки зрения физического и психического здоровья [1]. Т/Р нередко появляются в

послеоперационном периоде, при заболеваниях органов пищеварения, а также на фоне проведения химиотерапии у онкологических пациентов. У части пациентов причина Т/Р не обнаруживается в процессе обследования. Острые эпизоды Т/Р, связанные, например, с укачиванием в транспорте, как правило, хорошо отвечают на терапию, в то время как хронические причины Т/Р, включая гастропарез и функциональную диспепсию, трудно поддаются лечению, что вызывает беспокойство не только у пациентов, но и у

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Корпачева Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе, зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Бикбавова Галия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-6308-4377

<sup>✉</sup>Mariia A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Olga V. Korpacheva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University

Galia R. Bikbavova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University

Alisa E. Romanyuk – Student, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-6308-4377



врачей и в итоге приводит к снижению качества жизни пациента, увеличению стоимости медицинского обслуживания, в том числе за счет экстренных обращений и повторных госпитализаций с целью проведения дополнительного обследования и лечения.

В представленном обзоре мы предлагаем алгоритм действий, который поможет практикующему врачу-терапевту и гастроэнтерологу установить причину Т/Р и назначить соответствующую терапию.

### Жалобы и их уточнение

На данном этапе необходимо провести тщательную детализацию жалоб и выяснить, что пациент подразумевает под Т/Р. **Рвота** – сложный рефлекторный акт, представляет собой серию двигательных и вегетативных реакций, которые приводят к выталкиванию желудочного содержимого через пищевод, глотку, рот, носовые ходы [2]. В рвотном акте принимает участие та же мускулатура, что и в акте глотания, но при этом ее перистальтика противоположно направлена. Диагностическая ценность симптома рвоты повышается при анализе обстоятельств ее возникновения, предшествующих симптомов, времени и частоты, характера рвотных масс и сопутствующей симптоматики. Под **тошнотой** понимают неприятное, безболезненное ощущение в надчревной области, нередко сопровождающееся вегетативно-сосудистыми реакциями: побледнением кожных покровов, общей слабостью, анорексией, головокружением, гиперсаливацией, учащенным дыханием, артериальной гипотензией, сердцебиением. Т/Р могут возникать независимо друг от друга, но часто связаны между собой [3]. Рвоте иногда предшествует срыгивание, оно может быть связано с физическими нагрузками и ритмом дыхания. При срыгивании пища поступает из пищевода и желудка в полость рта без сокращения мышц диафрагмы и брюшной стенки и предшествующей тошноты. **Руминация** – это непроизвольная регургитация небольших количеств пищи из желудка в полость рта, которая возникает через 15–30 мин после еды и сопровождается ее повторным проглатыванием. Руминации не сопутствуют такие симптомы, как тошнота и боль в животе [4]. Рвоту необходимо отличать от срыгивания и руминации, поскольку последние могут быть неверно истолкованы пациентами и ввести в заблуждение врача, в то время как поиск причины и лечение этих состояний значительно различаются.

### Патофизиология Т/Р

В зависимости от источника эметогенной стимуляции различают три вида рвоты: центральную, периферическую, желудочную. Центральная рвота может наблюдаться при наличии патологического процесса в области IV желудочка (опухоль, воспаление), при раздражении рвотного центра (РЦ) токсинами, ядами, лекарственными средствами, продуктами метаболизма при почечной и печеночной недостаточности и т.п. Центральная рвота может также развиваться по механизму условного рефлекса – посредством возбуждения кортико-бульбарных афферентных нейронов определенными зрительными образами, запахами, вкусовыми ощущениями. Периферическая рвота возникает при раздражении периферических рефлексогенных зон: задней стенки глотки, илеоцекальной области, желчных протоков, желчного пузыря, почек, мочевых путей, коронарных сосудов, сосудов брыжейки, перепончатого лабиринта среднего уха вследствие патологического процесса соответствующей локализации. Желудочная рвота возникает при раздражении рецепторов желудка токсинами различного происхождения (микробными, продуктами метаболизма, суррогатами алкоголя, лекарственными средствами и др.) [5].

Афферентный путь рвотного рефлекса представлен чувствительными волокнами блуждающего нерва, эфферент-

ные импульсы распространяются по двигательным волокнам блуждающего нерва, по диафрагмальному, спинным и чревным нервам. Центральное звено рвотного рефлекса представлено РЦ, расположенным в продолговатом мозге, и хеморецепторной триггерной зоной (ХТЗ), находящейся в дне IV желудочка. Природа сигналов, стимулирующих рвоту, для этих двух зон различается: РЦ воспринимает электрические сигналы, а ХТЗ – гуморальные. Информация из ХТЗ передается в РЦ, и вне зависимости от характера эметогенной стимуляции именно РЦ обеспечивает запрограммированный акт рвоты, в реализации которого участвуют определенные нейротрансмиттеры: дофамин, гистамин, ацетилхолин, субстанции Р,  $\gamma$ -аминомасляная кислота. Фармакологическое воздействие на нейротрансмиттеры и их рецепторы служит основой ряда препаратов для купирования Т/Р [6].

Рвота представляет собой сложный моторный акт рефлекторной природы, обеспечивающий быструю эвакуацию содержимого желудка через рот, в которой сам желудок играет сравнительно пассивную роль. Рвота происходит в первую очередь благодаря непроизвольному сокращению диафрагмы и наружных косых мышц живота. Одновременное расслабление дна желудка и верхнего пищеводного сфинктера создает положительное давление в брюшной полости, а спазм привратника приводит к выталкиванию содержимого желудка в пищевод и дальнейшему его продвижению в полость рта. При этом рефлекторный подъем мягкого неба предотвращает попадание рвотных масс в носоглотку, а рефлекторное закрытие голосовой щели препятствует аспирации содержимого желудка в дыхательные пути. Во время рвоты человек принимает характерную позу [7].

Механизм тошноты изучен недостаточно. Возможно, он не отличается от механизма рвоты, и разница заключается лишь в степени активации РЦ. Возможно также, что стимуляция Т/Р происходит из разных зон нервной афферентации. Ощущение тошноты непосредственно связывают с антиперистальтическими движениями желудка.

Т/Р сопровождаются различными физиологическими реакциями и нарушением моторики пищеварительного тракта. Гиперсаливация объясняется близким расположением РЦ к ядрам языкоглоточного и лицевого нервов (IX и VII соответственно), иннервирующих слюнные железы. Снижение желудочной секреции обусловлено угнетением эфферентной вагусной регуляции желудка, дефекация – близким расположением ХТЗ к центрам головного мозга, регулирующим этот акт. Генез тахикардии до конца не ясен: она может быть частью рвотного рефлекса или проявлением стресс-реакции. Иногда развивается брадикардия (в рамках вазо-вагального синдрома). Слабость, усиленное потоотделение, бледность, похолодание конечностей, снижение артериального давления объясняются повышением тонуса вначале симпатического, а затем парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Заброс дуоденального содержимого в желудок обусловлен снижением тонуса дна желудка в сочетании с повышением тонуса двенадцатиперстной и проксимального отдела тощей кишки. Возможное присутствие кишечного содержимого в рвотных массах связано со снижением тонуса и антиперистальтикой тощей кишки [8].

### История заболевания и жизни – что необходимо учитывать?

В первую очередь необходимо выяснить общую продолжительность Т/Р, провоцирующие факторы, связь с приемом пищи, характер рвотных масс (объем, цвет, запах, консистенция, «кофейная гуща», наличие желчи, крови, характер остатков пищи), а также уточнить, есть ли другие симптомы, с их детализацией (характеристика болевого синдрома с указанием локализации, потеря массы тела, дисфагия, чувство раннего насыщения, вздутие живота, характер и кратность стула, патологические приме-

си в каловых массах, повышение температуры). При сборе анамнеза уточняются факт и продолжительность приема лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, нарушение менструального цикла, наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя).

Острая рвота характеризуется продолжительностью симптомов 7 дней и менее [2]. Необходимо учитывать, что ощущение тошноты и акт рвоты могут оказаться реакцией на физиологические процессы и проявления патологических состояний. В острой ситуации Т/Р нередко являются «целесообразными», например защищают от проглоченных инородных тел, испорченной пищи или ядовитого агента. Помимо этого острые Т/Р могут появляться при токсикоинфекциях, инфаркте миокарда, травмах опорно-двигательного аппарата, гипертоническом кризе или как кратковременный побочный эффект медикаментозного лечения. Хронические Т/Р возникают при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем, в том числе неврологической патологии, эндокринных нарушениях, психогенных расстройствах и приеме лекарственных препаратов (рис. 1).

Наиболее частой причиной Т/Р является побочное действие лекарственных препаратов. Факторами риска Т/Р, вызванных химиотерапией, являются женский пол, возраст моложе 55 лет, страх перед лечением, сопутствующая патология и предшествующий анамнез Т/Р. Рвота у 90% больных онкологическими заболеваниями развивается на фоне приема циклофосфамида, дакарбазина и др. [9].

Отмечена прямая связь появления рвоты с продолжительностью операции и наркоза. Большинство анестезиологических средств обладает потенциальным рвотным действием, а при увеличении продолжительности анестезии обычно повышается общая доза седативных и наркотических средств, возрастает возможность их токсического действия на рецепторный аппарат триггерной зоны [10]. Как правило, послеоперационная Т/Р (ПОТР) появляется в течение 24 ч после хирургической операции, частота во многом зависит от характера и локализации оперативного вмешательства [11]. Наиболее часто ПОТР появляется при эндоскопических операциях на яичниках, лапароскопических вмешательствах, операциях на среднем ухе и отоларингологии, а также при операциях на мышцах глазного яблока при косоглазии [12]. Менее часто ПОТР развивается при оперативных вмешательствах, выполненных в амбулаторных медицинских учреждениях [13]. Факторами риска ПОТР являются мигрень в анамнезе, этническая принадлежность, увеличение продолжительности анестезии, тревожное и беспокойное состояние перед операцией и другие причины. Существующие системы оценки риска позволяют с точностью от 55 до 80% предсказать, у каких пациентов появится ПОТР. Почти всегда ПОТР саморазрешается и не приводит к летальному исходу, однако может стать причиной дегидратации, электролитных нарушений и расхождения швов [14].

Осложнения хирургических операций на желудке и желчевыводящих путях, объединяемые под общими названиями «синдром оперированного желудка» и «постхолецистэктомический синдром», также могут сопровождаться Т/Р. Проявления демпинг-синдрома, который развивается после резекции желудка или неселективной ваготомии, обусловлены быстрой эвакуацией содержимого из желудка и высокой осмотической нагрузкой на тонкую кишку. Тошнота и общий дискомфорт сочетаются с признаками активации парасимпатической нервной системы. При стенозе отводящей петли, гастрите культи желудка также возможно появление Т/Р [4].

Заболевания органов пищеварения, вызывающие Т/Р, при проведении дифференциального диагноза можно разделить на острые и хронические состояния. Причинами острых Т/Р являются инфекции ЖКТ, панкреатит, желчная колика, аппендицит, кишечная непроходимость (ущемлен-

**Рис. 1. Дифференциальный диагноз при Т/Р (упрощенная схема).**

<p><b>Патология системы органов пищеварения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диспепсия</li> <li>Гастропарез</li> <li>Панкреатит</li> </ul> <p>Хроническая псевдообструкция кишечника</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Энтерит</li> </ul> <p>Непроходимость (заворот, инвагинация кишечника, новообразование)</p> <p>Гепатобилиарные причины (гепатит, билиарная гипертензия)</p> <p>Воспалительные заболевания кишечника</p>	<p><b>Лекарства и токсины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антиаритмики</li> <li>Антибиотики</li> <li>Антиконвульсанты</li> <li>Химио-, лучевая терапия</li> <li>Витамины</li> <li>Оральные контрацептивы</li> <li>Этанол</li> <li>Марихуана</li> <li>Опиоиды</li> </ul>
<p><b>Поражения ЦНС и психогенные причины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение внутричерепного давления (опухоль, энцефалит, гидроцефалия)</li> <li>Патология вестибулярного аппарата</li> <li>Мигрень</li> <li>Черепно-мозговая травма</li> <li>Анорексия/булимия</li> <li>Депрессия</li> </ul>	<p><b>Кардиальная и сосудистая патология</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ишемия</li> <li>Сердечная недостаточность</li> </ul> <p><b>Заболевания соединительной ткани</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>СКВ, склеродермия</li> </ul>
<p><b>Инфекции, в том числе COVID-19</b></p>	<p><b>Обменные и эндокринные расстройства</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диабетический кетоацидоз</li> <li>Электролитные нарушения</li> <li>Надпочечниковая недостаточность</li> <li>Тиреотоксический криз</li> <li>Беременность</li> <li>Уремия</li> <li>Гипо- и гиперпаратиреоз</li> <li>Фенилкетонурия</li> <li>Лактацидоз</li> <li>Галактоземия</li> <li>Непереносимость фруктозы</li> <li>Семейная средиземноморская лихорадка</li> </ul>

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, СКВ – системная красная волчанка.

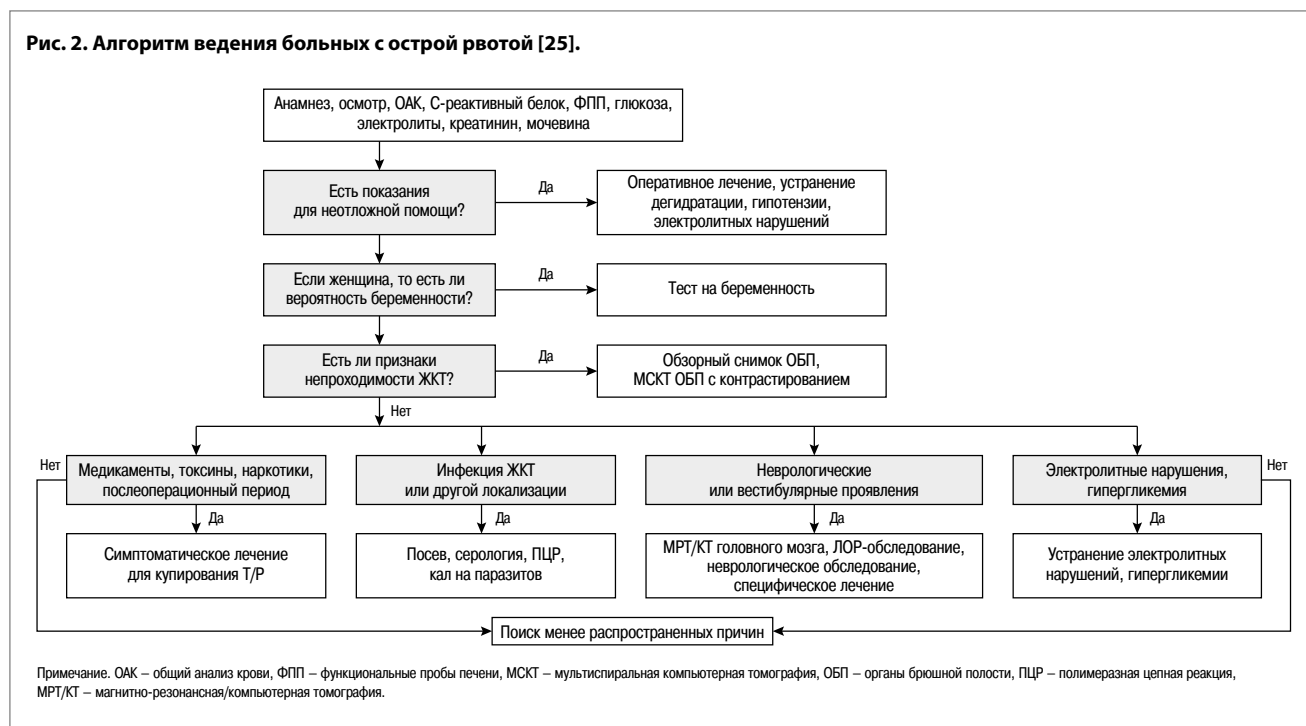


ная грыжа, инвагинация кишечника и др.). Хронические Т/Р могут быть обусловлены функциональной диспепсией, гастропарезом и хронической псевдообструкцией кишечника [15]. К причинам гастропареза относятся язвы, рубцовые изменения и опухоли желудка, ваготомия, сахарный диабет, поражения центральной нервной системы, дерматомиозит, висцеральная миопатия, гипотиреоз, идиопатическая псевдообструкция кишечника, нервная анорексия, беременность, острые инфекции, метаболические расстройства, некоторые лекарственные препараты [16].

Т/Р – распространенная проблема, с которой в I триместре беременности сталкиваются от 59 до 70% женщин, в то время как тяжелая Т/Р (hyperemesis gravidarum – неконтролируемая рвота беременных) возникает у 1–5% беременных и требует госпитализации [17]. Тошнота и многократная рвота характерны в I триместре беременности, чаще всего на сроке до 9 нед. При возникновении указанных клинических проявлений после 9 нед следует учитывать сопутствующую патологию. В рекомендациях Американской коллегии акушеров и гинекологов [18] указывается, что назначение комплекса поливитаминов на протяжении 1 мес до планируемой беременности может уменьшить степень клинического проявления Т/Р. Для купирования hyperemesis gravidarum показано использование витамина В6 (пиридоксина). Если при проявлении клинических признаков обезвоживания невозможно пероральное восполнение жидкости, то проводится внутривенная гидратация.

В статьях, опубликованных в последние годы, уделяется внимание такому аспекту данной проблемы, как экономическое бремя Т/Р для системы здравоохранения: Т/Р беременных и связанные с этим длительные периоды нетрудоспособности [19]; Т/Р на фоне химиотерапии и расходы на медицинское обслуживание [20]; ПОТР в амбулаторных хирургических центрах, что приводит к удорожанию пребывания пациента в медицинском учреждении, препятствует проведению запланированных хирургических вмешательств в год в центре в связи с увеличением длительности восстановительного периода и трудозатрат медицинского персонала [21].

Рис. 2. Алгоритм ведения больных с острой рвотой [25].



## Осмотр

При первичном осмотре и в процессе наблюдения изменяются рост, масса тела, индекс массы тела, артериальное давление, пульс, осматривается язык (желтый налет указывает на дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс), выявляются признаки обезвоживания (тургор кожи), признаки анемии (бледность и сухость кожных покровов, выпадение волос, ломкость ногтей, тахикардия), а также наличие лимфаденопатии, желтухи, царапин на тыльной стороне кистей (признак Рассела – патогномоничен для булимии при самоиндуцированной рвоте), гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (при болезни Аддисона), глазные симптомы (тиреотоксикоз). Пальпация, перкуссия, аускультация живота помогут сузить дифференциально-диагностический круг заболеваний. При пальпации оцениваются резистентность и напряжение брюшной стенки, болезненность какого-либо участка, перитонеальные симптомы. Особое внимание следует уделять наличию вздутия живота, грыж (паховая, белой линии живота, пупочная и др.). Аускультация живота обязательна для своевременной диагностики непроходимости кишечника, в том числе частичной, и перитонита (усиление звуков или, наоборот, их полное отсутствие). Необходимо исключить объемные образования в брюшной полости, перитонит, кишечную непроходимость, и по возможности неврологические симптомы, включая отек зрительного нерва, нистагм, фотофобию и ригидность мышц шеи [22]. Психогенные причины, такие как депрессия и тревога, также могут быть своевременно распознаны во время сбора анамнеза и физикального обследования [23].

## Лабораторные тесты и инструментальное обследование

Изначально лабораторное обследование включает общий анализ крови и электролитный состав. Дополнительные лабораторные тесты основываются главным образом на данных анамнеза и физикального осмотра. Для женщин детородного возраста целесообразно проведение теста на беременность не только для определения того, может ли беременность стать причиной симптомов, но и в качестве предварительного условия для проведения любых рентгенологических исследований. При подозрении на воспалительный процесс показано исследование маркеров воспаления (С-реактивный белок), на патологию органов

пищеварения – активность ферментов поджелудочной железы и функциональные пробы печени, на сахарный диабет и подозрение на него – уровень гликозилированного гемоглобина, уровень тиреотропного гормона (патология щитовидной железы), уровень утреннего кортизола (недостаточность надпочечников), концентрации кальция в сыворотке крови (гиперкальциемия).

Инструментальные методы диагностики также основываются на данных анамнеза и осмотра и могут включать самые разнообразные виды обследования, в том числе функциональное, рентгенологическое, ультразвуковое, эндоскопическое и магнитно-резонансное исследования [24]. При отсутствии органических изменений следует предполагать функциональную природу Т/Р. При дегидратации, метеоризме, лихорадке и других признаках, заставляющих подозревать острую хирургическую патологию, необходимо проведение обзорного рентгенологического снимка органов брюшной полости для исключения кишечной непроходимости.

Алгоритм ведения больных с острой рвотой представлен на рис. 2 [25].

## Лечение Т/Р

Первый шаг ведения пациентов включает в себя прекращение приема лекарственных препаратов, вызывающих подозрение на связанные с ними побочные эффекты. Обязательный компонент лечения – восстановление водно-электролитных нарушений (инфузионная терапия), а также назначение соответствующей нозологии диеты или парентерального питания. Медикаментозная терапия направлена на купирование симптомов (табл. 1) и лечение нозологии, ставшей причиной Т/Р.

Домперидон впервые появился в продаже в 1978 г. и в настоящее время успешно используется в 100 странах мира для лечения гастропареза, моторных нарушений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и в качестве противорвотного препарата. Домперидон – производное бензимидазола, является антагонистом дофаминовых (D) рецепторов, блокирует периферические D<sub>2</sub>-рецепторы в триггерной зоне хеморецепторов, оказывает прокинетическое действие в желудке и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, практически не проникает через гематоэнцефалический

барьер [26]. Потенциальные нежелательные последствия сводятся к взаимодействию с D<sub>2</sub>-рецепторами сердечно-сосудистой системы [27]. В исследовании J. Biewenga и соавт. [28] продемонстрировано, что домперидон в дозировке 20 мг 4 раза в сутки (80 мг/сут) не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT. В другом ретроспективном исследовании пациенты с Т/Р получали домперидон в дозировке от 40 до 120 мг/сут, при этом у 90% больных суточная доза варьировала от 80 до 120 мг на протяжении длительного промежутка времени. При анализе ЭКГ выявлялись лишь незначительные изменения QT, а случаев нарушения ритма у больных не выявлено. При этом отмечалось клинически значимое улучшение в виде купирования Т/Р у 73% пациентов. В исследовании не выявлено связи между удлинением QT с суточной дозой домперидона, индексом массы тела или возрастом [29]. Ученые пришли к выводу, что взвешенный подход к назначению домперидона позволяет добиться хорошего клинического ответа в виде купирования Т/Р и исключить риски развития побочных эффектов. Обсуждая побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема препарата, необходимо упомянуть о хронологии всего процесса использования домперидона в международной практике. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2004 г. проявило беспокойство из-за потенциального риска для здоровья, связанного с использованием внутривенного введения высоких дозировок домперидона (off-label) лактирующими женщинами для увеличения выработки грудного молока [30], на фоне чего у некоторых из них появились указанные побочные действия. Примечательно, что в настоящее время пациенты в США могут принимать домперидон в дозировке 120 мг/сут по протоколу, одобренному Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. S. Reddymasu и соавт. согласно проведенному обзору литературных данных об использовании домперидона в период с 1978 по 2007 г. пришли к выводу, что домперидон может быть использован для купирования Т/Р любого генеза, лечения гастропареза, поскольку имеет превосходный профиль безопасности при пероральном применении на протяжении 1 мес в дозировке 10 мг перед приемом пищи (3 раза в день) и перед сном [31].

Помимо этого в Клинических рекомендациях по мигрени, одобренных Минздравом России, блокаторы дофаминовых рецепторов (метоклопрамид и домперидон) предлагаются в составе комплексной терапии приступов мигрени при выраженной Т/Р (уровень убедительности рекомендаций А) со ссылками в комментариях на то, что прокинетики «уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих средств». Дозировка домперидона у пациентов с мигренью составляет 20–30 мг внутрь, при этом указывается, что его побочные эффекты менее выражены, чем у метоклопрамида [32].

На рынке Российской Федерации зарегистрированы различные торговые наименования лекарственных средств с международным наименованием действующего вещества «домперидон». Особого внимания заслуживает отечественный препарат Мотилорус®. Мотилорус® выпускается в лекарственной форме диспергируемых таблеток, обладает мятным вкусом и соответствует необходимым требованиям по качеству. Диспергируемая форма выпуска препарата Мотилорус® в дозировке 10 мг позволяет назначать его как в виде курсового лечения, так и в режиме по требованию. Необходимо предварительно растворить препарат в воде и принимать его мелкими порциями, это очень удобно для пациентов, особенно при острой Т/Р. Интерес для клинициста представляет то, что в составе препарата Мотилорус® присутствует масло мяты перечной, что позволяет предположить его положительное воздействие на купирование тошноты у больных с абдоминальной болью,

Таблица 1. Медикаментозная терапия для купирования Т/Р

Группа лекарственных препаратов	Показания к назначению
Антихолинергические средства	Препараты назначают перед поездками на автомобиле, морском транспорте, а также при вестибулярных расстройствах
Антагонисты серотониновых (5-HT <sub>3</sub> ) рецепторов	Эффективны при рвоте, вызванной химио- и лучевой терапией, а также в абдоминальной хирургии. Противорвотный эффект повышается при сочетании с дексаметазоном, вводимым внутривенно. Хорошо переносятся, в редких случаях могут возникнуть умеренная головная боль, транзитное увеличение трансаминаз, запор
Антагонисты NK1-рецепторов	Предназначены для профилактики и лечения Т/Р, связанных с химиотерапией. Для усиления противорвотной активности назначаются в комбинации с антагонистами серотониновых рецепторов, а также с кортикостероидами (чаще с дексаметазоном)
Нейролептики	Предназначены для профилактики и лечения Т/Р, связанных с химиотерапией. Побочные эффекты: сонливость, ортостатическая гипотония, гепатотоксичность. Предпочтительно принимать вечером. Не рекомендуется использовать метоклопрамид у пациентов, получающих оланзапин
H <sub>1</sub> -блокаторы	Лечение Т/Р, обусловленных вестибулярными нарушениями, применяются при укачивании, а также при беременности, уремии и в послеоперационном периоде. Не действуют на ХТЗ и потому неэффективны при рвоте, вызванной другими причинами, в частности лекарственными средствами и заболеваниями ЖКТ
Блокаторы серотониновых рецепторов	Используются в лечении больных, получающих химио- и лучевую терапию. Эффективность повышается при сочетании с дексаметазоном (внутривенно)
Блокаторы дофаминовых рецепторов	Наиболее часто назначаются при патологии ЖКТ, сопровождающейся моторно-эвакуаторными расстройствами, которые проявляются симптомами диспепсии, включая Т/Р

поскольку мята перечная давно и с успехом используется для лечения синдрома раздраженного кишечника, болезни желчевыводящей системы за счет холеретической активности, противорвотного, антисептического и антистрессового действия.

## Заключение

Т/Р – это неприятные симптомы, которые знакомы каждому человеку. Причины их разнообразны, патофизиологические механизмы сложны и многофакторны. Использование предложенного алгоритма последовательных действий поможет практикующему врачу-терапевту и гастроэнтерологу провести дифференциальную диагностику между синдромосходными заболеваниями на этапе первичного обращения, назначить необходимое обследование и подобрать эффективное лечение. Тщательная детализация жалоб, подробный сбор анамнеза и физикальное обследование формируют основу для проведения дифференциального диагноза и определяют дальнейшее обследование. Лечение Т/Р направлено на устранение их основной причины и облегчение симптомов с использованием прокинетики средств. Назначение препарата Мотилорус® позволяет быстро купировать Т/Р, создавая пациенту комфортные условия для проведения обследования и выздоровления.

**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

торы 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

- Tellez F, Martinez A, Picazo Mendoza D, et al. Impact of chronic nausea and vomiting syndrome on work productivity and quality of life: a prospective case-control study. Poster presented at: ACG 2020 Virtual Annual Meeting; October 23-28, 2020.
- Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1860-7. DOI:10.1053/j.gastro.2003.09.040
- Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Ivashkin VT. Gastroenterologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Тошнота и рвота в гастроэнтерологической практике. *РМЖ*. 2001;9(1):28 [Shul'pekova YuO, Ivashkin VT. Toshnota i rvota v gastroenterologicheskoi praktike. *RMZH*. 2001;9(1):28 (in Russian)].
- Heckroth M, Luckett RT, Moser C, et al. Nausea and vomiting in 2021: a comprehensive update. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(4):279. DOI:10.1097/MCG.0000000000001485
- Cangemi DJ, Kuo B. Practical perspectives in the treatment of nausea and vomiting. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):170-8. DOI:10.1097/MCG.000000000000116
- Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5797. DOI:10.3390/ijms22115797
- Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, aetiology and treatment of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1615-31. DOI:10.1007/s10620-020-06287-2
- Mosa ASM, Hossain AM, Lavoie BJ, Yoo I. Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11:329. DOI:10.3389/fphar.2020.0032
- Буров Н.Е. Тошнота и рвота в клинической практике (этиология, патогенез, профилактика и лечение). *РМЖ*. 2002;10(8):390 [Burov NE. Toshnota i rvota v klinicheskoi praktike (etiologiya, patogenez, profilaktika i lechenie). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(8):390 (in Russian)].
- Amirshahi M, Behnamfar N, Badakhsh M, et al. Prevalence of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(1):48-56. DOI:10.4103/sja.SJA\_401\_1911
- Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2019;131(2):411-48. DOI:10.1213/ANE.0000000000004833
- Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting: can it be eliminated? *JAMA*. 2002;287(10):1233-6. DOI:10.1001/jama.287.10.1233
- Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1884-98. DOI:10.1213/01.ANE.0000219597.16143.4D
- Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):567-76. DOI:10.1016/j.cgh.2011.03.003
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Рвота и тошнота: патогенез, этиология, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2005;1:58-61 [Iakovenko EP, Grigor'ev Pya, Agafonova NA, et al. Rvota i toshnota: patogenez, etiologiya, diagnostika, lechenie. *Farmateka*. 2005;1:58-61 (in Russian)].
- Ушкалова Е., Романова О., Илларионова Т. Фармакотерапия при тошноте и рвоте у беременных. *Врач*. 2011;3:24-8 [Ushkalova E, Romanova O, Illarionova T. Farmakoterapiya pri toshnote i rvote u beremennykh. *Vrach*. 2011;3:24-8 (in Russian)].
- ACOG practice bulletin № 189 Summary: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):190-3. DOI:10.1097/AOG.0000000000002450
- Gadsby R, Rawson V, Dziadulewicz E, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and resource implications: the NVP. Impact Study. *Br J Gen Pract*. 2019;69(680):e217-23. DOI:10.3399/bjgp18X700745
- Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100278. DOI:10.1016/j.ctarc.2020.100278
- Gress K, Urits I, Viswanath O, Urman RD. Clinical and economic burden of postoperative nausea and vomiting: analysis of existing cost data. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(4):681-6. DOI:10.1016/j.bpa.2020.07.003
- Ивашкин В.Т. Пропедевтика внутренних болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ivashkin VT. Propedeutika vnutrennikh boleznei. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120(1):263-86. DOI:10.1053/gast.2001.20516
- Heckroth M, Luckett RT, Moser C, et al. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(4):279-99. DOI:10.1097/MCG.0000000000001485
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Slesinger and fordtrans gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.
- Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A, et al. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):115-24. DOI:10.1007/s10620-010-1472-2
- Marzi M, Weitz D, Avila A, et al. Cardiac adverse effects of domperidone in adult patients: a systematic review. *Rev Med Chil*. 2015;143(1):14-21. DOI:10.4067/S0034-98872015000100002
- Biewenga J, Keung C, Solanki B, et al. Absence of QTc prolongation with domperidone: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT/QTc study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(1):41-4. DOI:10.1002/cpdd.126
- Ortiz A, Cooper CJ, Alvarez A, et al. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci*. 2015;349(5):421-4. DOI:10.1097/MAJ.0000000000000439
- Domperidone IND Packet. For Sponsors Treating Patients with Gastrointestinal Motility Disorders. Last Updated September 27, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/100064/download>. Accessed: 24.05.2023.
- Reddydasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2036-45. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Мигрень. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/KP%20Мигрень%202021.pdf>. Ссылка активна на 24.05.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. Migraine. Clinical guidelines. 2020. Available at: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/KP%20Мигрень%202021.pdf>. Accessed: 24.05.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2023

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Хронический панкреатит: перспективы раннего выявления

Е.М. Леденева✉, А.Л. Верткин, Ю.В. Седякина, С.С. Курджиева, М.М. Шамуилова

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

## Аннотация

За последние 10 лет уровень заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) вырос в 4 раза и насчитывает 27,4–50 случаев на 100 тыс. взрослого населения. В практике амбулаторного врача-гастроэнтеролога больные ХП составляют около 35–45%, в гастроэнтерологическом отделении стационара – до 20–45%. Критерии ХП по данным методов визуализации – фиброз, расширение и деформация протоков, кальцинаты в паренхиме поджелудочной железы или ее атрофия – формируются на поздней стадии заболевания, в то же время диагностика заболевания на стадии с потенциально обратимыми изменениями остается сложной задачей ввиду отсутствия четких диагностических инструментальных и лабораторных маркеров подтверждения минимальных изменений в паренхиме поджелудочной железы. Однако некоторые методы в совокупности с детальным сбором анамнеза, выявлением значимых факторов риска и сопоставлением их с клинической картины все же представляют собой интерес для ранней диагностики хронического панкреатита.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, поджелудочная железа, M-ANNHEIM, ранняя диагностика, острый панкреатит, болевой синдром

**Для цитирования:** Леденева Е.М., Верткин А.Л., Седякина Ю.В., Курджиева С.С., Шамуилова М.М. Хронический панкреатит: перспективы раннего выявления. Consilium Medicum. 2023;25(5):308–312. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202221

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Chronic pancreatitis: prospects for early detection: A review

Ekaterina M. Ledeneva✉, Arkadiy L. Vertkin, Luliia V. Sediakina, Marina M. Shamuilova, Svetlana S. Kurdjieva

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

## Abstract

Over the last 10 years, the incidence of chronic pancreatitis (CP) has increased 4 times and nowadays is about 27.4–50 cases per 100 000 adults. In the outpatient gastroenterologist practice, patients with CP account for about 35–45%, in the hospital gastroenterology department – up to 20–45%. CP criteria according to imaging methods – fibrosis, duct dilatation and deformation, calcifications in the pancreatic parenchyma or its atrophy – are formed at a late stage of the disease. Simultaneously, diagnosis at the early stage with potentially reversible changes remains difficult, due to the lack of clear instrumental and laboratory findings confirming minimal changes in the pancreas. However, some methods in combination with a detailed history taking, risk factors identification in comparison with the clinical features are of interest for the early diagnosis of chronic pancreatitis.

**Keywords:** chronic pancreatitis, pancreas, M-ANNHEIM, early diagnosis, acute pancreatitis, pain syndrome

**For citation:** Ledeneva EM, Vertkin AL, Sediakina IuV, Shamuilova MM, Kurdjieva SS. Chronic pancreatitis: prospects for early detection: A review. Consilium Medicum. 2023;25(5):308–312. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202221

## Актуальность

Хронический панкреатит (ХП) является мультидисциплинарной проблемой, с которой может столкнуться не только профильный специалист-гастроэнтеролог, но и терапевт, педиатр, эндокринолог, хирург и врач общей практики. За последние 10 лет уровень заболеваемости ХП вырос в 4 раза и составляет 27,4–50 случаев на 100 тыс. взрослого населения. В практике амбулаторного врача-гастроэнтеролога

больные ХП составляют около 35–45%, в гастроэнтерологическом отделении стационара – до 20–45% [1].

## Введение

Общие критерии ХП по данным методов визуализации – фиброз, расширение и деформация протоков, кальцинаты в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ) или ее атрофия – формируются на поздней стадии заболевания [2].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Леденева Екатерина Михайловна** – ординатор каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: docled@yandex.ru

**Верткин Аркадий Львович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. деят. науки России. E-mail: kafedrakf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608; SPIN-код: 9605-9117

**Седякина Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sedyakinayulia@gmail.com; SPIN-код: 2897-5838

**Шамуилова Марина Мириковна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kafedrakf@mail.ru; SPIN-код: 7201-2830

**Курджиева Светлана Сергеевна** – ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

✉ **Ekaterina M. Ledeneva** – Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: docled@yandex.ru

**Arkadiy L. Vertkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608; SPIN code: 9605-9117

**Luliia V. Sediakina** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com; SPIN code: 2897-5838

**Marina M. Shamuilova** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakf@mail.ru; SPIN code: 7201-2830

**Svetlana S. Kurdjieva** – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

На этом этапе потребность в медицинской помощи возникает уже в связи с наличием осложнений; необратимость фиброза ПЖ существенно снижает вероятность благоприятного прогноза у данной категории пациентов. В то же время стадия заболевания с потенциально обратимыми морфологическими и функциональными изменениями – «ранний, предполагаемый панкреатит» – представляет сложность для клинициста в диагностическом плане, поскольку на данный момент не существует четких диагностических маркеров подтверждения минимальных начальных изменений в паренхиме ПЖ.

Арсенал современной лабораторной диагностики и методов визуализации применим лишь для диагностики ХП на поздних стадиях, что подчеркивает ключевую роль детального сбора анамнеза и комплексной оценки совокупности факторов риска для ранней диагностики ХП.

### **Заподозрить и искать: что мы можем на ранних стадиях?**

Ведущая роль в формировании ХП отводится злоупотреблению алкоголем, курению и наследственным генным мутациям [3]. Употребление алкоголя как пусковой фактор развития ХП наблюдается у 70–80% больных ХП [4]. Однако этиология данного заболевания крайне разнообразна – лишь у 4% лиц, злоупотребляющих алкоголем, в последующем разовьются симптомы ХП.

### **Определить наличие этиологических факторов: классификация M-ANNHEIM**

Из существующих ныне классификаций наиболее полно учитывающей многофакторную природу данного заболевания является классификация M-ANNHEIM. Она учитывает следующие моменты: (М)ультифакторность, употребление (А)лкоголя, (N)икотиновая зависимость, (N)утритивные факторы, (Н)аследственность, (Е)фферентные факторы, (I)ммунологические факторы, (М)етаболические факторы.

#### **1. Алкоголь**

Ранее алкогольный панкреатит определялся как развитие панкреатита у лиц, употребляющих более 80 г этанола в день в течение нескольких лет [5]. Однако на сегодняшний день доказано, что меньшее употребление алкоголя (умеренно повышенное – 20–80 г в день и умеренное <20 г в день) также способно провоцировать развитие ХП, ключевой момент – регулярность [6].

#### **2. Курение**

Никотин – доказанный фактор риска прогрессирования ХП и фиброобразования ПЖ [7]. При сборе анамнеза необходимо помимо установления факта курения выяснить индекс пачко-лет. Для этого количество выкуриваемых пачек сигарет в день умножается на количество лет, в течение которых пациент курит.

#### **3. Нутритивные факторы**

По некоторым данным, преобладание в питании жиров и белков может быть ассоциировано с воспалительными изменениями в ПЖ [8]. Доказана связь гиперлипидемии с рецидивирующим острым панкреатитом (ОП), который в свою очередь может предшествовать перерождению в ХП [9].

#### **4. Наследственность**

Наследственный характер ХП можно заподозрить при выявлении закономерности в его возникновении в конкретной семье. Перед этим должны быть исключены другие этиологические факторы ХП. Мутации в генах *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* ассоциированы с развитием наследственного панкреатита [10–12].

#### **5. Эфферентные, иммунологические и метаболические факторы**

К эфферентным факторам, влияющим на отток секрета из ПЖ, относятся сдавление панкреатического протока

опухолью, посттравматические стенозы протоков ПЖ и дисфункция сфинктера Одди [9].

Одной из врожденных причин обструктивного панкреатита может быть добавочный проток ПЖ, который присутствует у здоровых людей и в норме. Он либо соединяется с вирсунговым протоком и впадает в двенадцатиперстную кишку (ДПК) через большой дуоденальный сосочек, либо открывается в ДПК самостоятельно через малый дуоденальный сосочек. В ряде случаев в результате нарушения эмбриогенеза нарушается формирование нормальной протоковой системы ПЖ и главную функцию по ее дренированию берет на себя добавочный проток. Распространенность данной патологии в популяции – около 10% [13]. В основном данная аномалия протекает бессимптомно, но в случае несоответствия диаметра малого сосочка количеству поступающего в него панкреатического сока происходит нарушение оттока секрета ПЖ, что может спровоцировать развитие обструктивного ХП. Обострению данного порока могут способствовать также и главные этиологические факторы ХП – алкоголь и курение – что еще раз подчеркивает первостепенную роль внешних этиологических факторов в формировании ХП.

К иммунологическим факторам риска развития ХП относят аутоиммунный панкреатит, ХП при синдроме Шегрена, а также ХП при первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе.

Данная классификация предполагает также стадирование ХП в зависимости от наличия/отсутствия болевой синдрома в сочетании с экзо-/эндокринной недостаточностью, а также оценку тяжести течения ХП. Однако на начальном этапе заболевания болевой синдром может быть единственным проявлением ХП [14], поэтому остановимся на этиологической классификации M-ANNHEIM и перейдем к дальнейшим способам раннего выявления ХП.

### **Болевой синдром в помощь при ранней диагностике ХП**

После установления наличия у пациентов предрасполагающих к развитию ХП факторов необходимо оценить анамнез и клинические проявления заболевания.

Одним из наиболее частых факторов риска развития ХП являются предшествующие ему эпизоды ОП, проявлением которого является интенсивный болевой синдром. В исследовании NAPS2, в котором приняли участие почти 900 пациентов, эпизоды ОП предшествовали постановке диагноза ХП у 70,7% пациентов. При анализе данных (данных пациентов с подтвержденным диагнозом ХП) установлено, что факторами, повышающими вероятность развития ХП на фоне эпизодов ОП, являются более молодой возраст при постановке диагноза ХП, белая раса, боли в животе, псевдокисты и расширение/стриктура протоков ПЖ, в то время как факторами, связанными с более низкими шансами наличия предшествующего ОП, стали экзокринная недостаточность и атрофия ПЖ [15].

В ретроспективном исследовании, проводимом с 2012 по 2020 г., среди 274 пациентов примерно у 37,6% пациентов до постановки диагноза ХП не наблюдалось предшествующего приступа ОП. У данной категории пациентов чаще выявлялись образования камней в протоках ПЖ, а объем ПЖ сокращался быстрее [16]. Понимание разных механизмов формирования ХП с предшествующим ОП или без такового может помочь в раннем выявлении пациентов с повышенным риском развития ХП. *Молодой возраст, алкогольный анамнез, эпизоды ОП, наличие псевдокист, стриктур протоков ПЖ, болевой абдоминальный синдром* являются наиболее вероятными маркерами дальнейшего прогрессирования воспалительных и фиброзных изменений ПЖ и развития ХП.

Наличие только лишь болевого синдрома у пациента без факторов риска и наличия дополнительных симптомов не является достаточным для постановки диагноза ХП. Одна-

ко абдоминальная боль при ХП является многокомпонентным процессом, и детализация ее характеристик может помочь в правильной трактовке происхождения.

Классическая «опоясывающая боль» при обострении ХП, возникающая при обострении заболевания, может отличаться от боли, связанной со структурной перестройкой ПЖ. «Опоясывающие боли» возникают не только в связи с поражением ПЖ, но также обусловлены скоплением газов в поперечной ободочной кишке. На высоте приступа из-за выраженного метеоризма боль может приобретать разлитой характер, имитируя картину «острого живота» (реактивное воспаление примыкающей к ПЖ брюшины) [17]. При прогрессировании фиброза, формировании псевдокист, развитии внутрипротоковой гипертензии боль становится более локализованной – она определяется в эпигастриальной области и/или левом подреберье, усиливается после еды и уменьшается при голодании, в положении сидя и наклоне вперед [18].

### Лабораторная и инструментальная диагностика – все ли так безнадежно?

#### **Панкреатическая эластаза – информативно, но поздно**

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ХП является определение уровня панкреатической эластазы в кале [19], однако этот метод несовершенен и имеет диагностическую ценность только при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ (ЭкзНПЖ). ЭкзНПЖ представляет собой состояние недостаточной пищеварительной способности (коэффициент абсорбции жира <93%), вызванное тяжелой потерей экзокринной функции ПЖ, несмотря на различную компенсацию за счет усиления внепанкреатического липолиза [20]. Выраженность ЭкзНПЖ можно разделить на 4 стадии [21]:

- *стадия I* (мягкая) характеризуется уровнем панкреатической эластазы 100–200 мкг/г – на данном этапе отсутствуют клинические и/или лабораторные признаки стеатореи; при наличии стеатореи стоит рассмотреть непанкреатические причины;
- *стадия II* (умеренная) – уровень эластазы снижается до <100 мкг/г, однако также отсутствуют признаки стеатореи;
- *стадия III* – продолжает снижаться уровень эластазы, а также падает коэффициент абсорбции жира (на этом этапе может быть выявлено повышение уровня нейтрального жира в копрограмме), что сопровождается первыми признаками стеатореи при нормальном уровне жирорастворимых витаминов в сыворотке крови без нутритивной недостаточности;
- *стадия IV* – отклонение всех перечисленных параметров, а также появление признаков нутритивной недостаточности.

При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%. Также следует отметить тот факт, что чувствительность данного метода резко снижается при состояниях, сопровождающихся ускорением пассажа по кишечнику (диарея, полифекалия), а также вследствие бактериального гидролиза эластазы при синдроме избыточного бактериального роста.

Применение заместительной ферментной терапии на стадиях I и II может быть не лучшим подходом в лечении ранней стадии заболевания, поскольку на данном этапе резервные способности ПЖ могут быть восстановлены без применения ферментной терапии, а их использование может, наоборот, привести к прогрессированию ЭкзНПЖ [21].

Термин ЭкзНПЖ относится строго к стадиям III и IV, которые следует лечить с помощью ферментных препаратов, – на этом этапе определение панкреатической эластазы имеет существенную диагностическую ценность, при

этом стадия IV также требует добавления питательных микроэлементов [20, 21]. Соответственно, можно сделать вывод, что эластаза-1 кала имеет недостаточную диагностическую ценность при раннем ХП: метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью лишь при тяжелой степени ЭкзНПЖ, что нехарактерно для раннего панкреатита [22].

Следует также подчеркнуть, что уровень эластазы ниже нормы, но выше 50 мкг/г может встречаться при различных состояниях, таких как пожилой возраст, диабет, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, почечная недостаточность и пр. [23], что может привести к неверной интерпретации данного анализа и гипердиагностике ХП.

#### **Дыхательные тесты – перспективный, но пока недоступный метод**

На данный момент разработаны дыхательные тесты с применением C13-меченных липидов. Суть метода заключается в приеме пробной порции пищи вместе с C13-мечеными липидами, которые в дальнейшем должны быть переработаны липазой ПЖ до всасываемых моноглицеридов и свободных жирных кислот, которые затем поступают в печень, где при дальнейшей их обработке вырабатывается <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, который транспортируется в легкие и выдыхается. Чем меньше количество выделяемого <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, тем больше недостаточность липазы, а соответственно, и ЭкзНПЖ [24].

Перспектива данного метода заключается в возможности выявить ЭкзНПЖ на легкой и умеренной стадиях, а также возможности оценить эффективность проводимой заместительной ферментной терапии. В России данный метод пока недоступен.

#### **Ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография брюшной полости – найдем ли мы то, что ищем?**

Объединенным Европейским гастроэнтерологическим обществом предложены следующие критерии диагностики раннего ХП: деформированный проток ПЖ >3 мм; гиперэхогенная стенка протока ПЖ и ее неравномерность. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости имеет ограниченную ценность в диагностике раннего ХП, поскольку изменения протоков при данном виде исследования не различимы. Однако этот метод полезен в дифференциальной диагностике абдоминального болевого синдрома (с целью исключения других причин болей в животе), а также для оценки прогрессирования ХП в динамике – выявляются дилатация главного панкреатического протока (ГПП), внутрипротоковые отложения кальция, а также истончение паренхимы ПЖ и неравномерность ее контуров.

Маркерами ХП при компьютерно-томографическом исследовании являются атрофия железы, дилатация ГПП, наличие конкрементов в протоках, интра- или перипанкреатические кисты, тромбоз селезеночной вены, которые также формируются на поздних стадиях заболевания [23].

С помощью магнитно-резонансной томографии лучше визуализируются жидкостные структуры – ГПП и псевдокисты. У пациентов без специфических изменений на компьютерной томографии с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) можно выявить начальную дилатацию ГПП, стриктуры и патологические ответвления ГПП, которые являются маркерами раннего ХП [25].

#### **Эндоскопическая ультрасонография**

При отсутствии изменений по данным компьютерной томографии и МРХПГ следует выполнить эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС). В данном случае сканирование проводят непосредственно через стенку желудка



Таблица 1. Критерии диагностики Rosemont по ЭУС					
Признак	Определение	Критерии		Ранг	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры $\geq 2$ мм в длину и ширину с тенью	А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером $\geq 5$ мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие смежных $\geq 3$ долек	В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры, фокусы $\geq 2$ мм в длину и ширину без тени		Да	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной/эллиптической структуры, с перегородками или без них		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи $\geq 3$ мм в длину по крайней мере в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно
<i>Протоковые признаки ХП</i>					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(-ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	$\geq 3$ анэхогенных структуры цилиндрической формы, каждая $\geq 1$ мм в ширину, идущие от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение боковых протоков	$\geq 3$ анэхогенных структуры цилиндрической формы, каждая $\geq 1$ мм в ширину, идущие от ГПП, $\geq 3,5$ мм в теле или $> 1,5$ мм в хвосте		Да	3	Расширение ГПП
Расширение ГПП			Да	4	
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

и ДПК, что позволяет наиболее точно оценить структуру органа и состояние протоковой системы. Критерии для обнаружения незначительных изменений в структуре паренхимы и протоков ПЖ представлены в табл. 1.

Критерии диагноза ХП по данным ЭУС:

#### 1. Определенный ХП:

- 1 главный А признак (+)  $\geq 3$  дополнительных признака;
- 1 главный А признак (+) главный В признак;
- 2 главных А признака.

#### 2. Предположительный ХП:

- 1 главный А признак (+)  $< 3$  дополнительных признака;
- 1 главный В признак (+)  $\geq 3$  дополнительных признака;
- $\geq 5$  дополнительных признаков (любых).

#### 3. Неопределенный ХП:

- 3–4 дополнительных признака, отсутствие главных признаков;
- 1 главный В признак или в сочетании с  $< 3$  дополнительными признаками.

Данный метод представляет наибольшую диагностическую ценность при выявлении раннего ХП, однако доступен не во всех учреждениях.

#### Заключение

В настоящее время диагностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей ввиду неспецифической картины и отсутствия достоверных критериев визуализации. Среди методов, наиболее применимых для диагностики раннего ХП, следует отметить ЭУС, а также МРХПГ. Определение панкреатической эластазы также применимо по большей части к выраженной экзо-/эндокринной недостаточности ПЖ, формирующейся на поздних стадиях, однако, возможно, в будущем в терапевтическую практику будут внедрены дыхательные тесты с возможностью ранней диагностики ХП. Поэтому в сложившихся условиях важная роль должна отводиться детальному сбору анамнеза, выявлению значимых факторов риска и сопоставлению их с клинической картиной (молодой возраст, алкогольный анамнез, эпизоды ОП, начальные изменения протоков ПЖ, болевой абдоминальный синдром). Для диагностики раннего панкреатита необходим новый подход, не только основанный на методах визуализации сформировавшихся осложнений ХП, но и учитывающий минимальные изменения в паренхиме органа, и лабораторные тесты, способные выявить начальные отклонения в работе ПЖ.

**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.

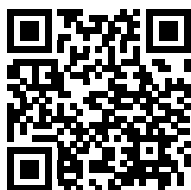
#### Литература/References

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Maev IV, Kucheravyy luA. Bolezni podzheludochnoi zhelezy. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
2. Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(27):4342-57. DOI:10.3748/wjg.v27.i27.4342
3. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499-512.
4. Levy P, Barthel M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(6-7):838-44.
5. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1997;14(3):215-21.

6. Lankisch MR, Imoto M, Layer P, DiMagna EP. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(3):242-51.
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510-4.
8. Lévy P, Mathurin P, Roqueplo A, et al. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1995;10(3):231-8.
9. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42(2):101-19. DOI:10.1007/s00535-006-1945-4
10. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25(2):213-6.
11. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(3):615-23.
12. Witt H, Luck W, Becker M, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol abuse, and chronic pancreatitis. *JAMA.* 2001;285(21):2716-7.
13. Khristenko E, Tjaden C, Klauß M. Pankreas divisum und Pankreatitis. *Der Radiologe.* 2021;61(6):541-7. DOI:10.1007/s00117-021-00848-w
14. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1282-91.e3.
15. Singh VK, Whitcomb DC, Banks PA, et al. Acute pancreatitis precedes chronic pancreatitis in the majority of patients: Results from the NAPS2 consortium. *Pancreatol.* 2022;22(8):1091-8. DOI:10.1016/j.pan.2022.10.004
16. Tao H, Chang H, Li N, et al. Clinical Characteristics of Patients With Chronic Pancreatitis With or Without Prior Acute Pancreatitis Are Different. *Pancreas.* 2022;51(8):950-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000002142
17. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(1):39-45. DOI:10.1016/j.pan.2017.11.012
18. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В. Хроническая абдоминальная боль при хроническом панкреатите: патогенез, клинические фенотипы и современная концепция терапии. *Российский журнал боли.* 2020;18(2):40-6 [Moroz EV, Karateev AE, Krukov EV. Chronic abdominal pain in chronic pancreatitis: pathogenesis, clinical phenotypes and modern concept of therapy. *Russian Journal of Pain.* 2020;18(2):40-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/pain20201802140
19. Weiss FU, Budde C, Lerch MM. Specificity of a Polyclonal Fecal Elastase ELISA for CELA3. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159363. DOI:10.1371/journal.pone.0159363.
20. Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю. Хронический панкреатит – известный незнакомец. *Aqua Vitae. Российский медицинский журнал.* 2001;1:24-9 [Simanenkov VI, Knorring Glu. Khronicheskii pankreatit – izvestnyi neznakomet. *Aqua Vitae. Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2001;1:24-9 (in Russian)].
21. Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatol.* 2022;22(1):168-72. DOI:10.1016/j.pan.2021.11.005
22. Хатьков И.Е., Тюляева Е.Ю., Лесько К.А., Дубцова Е.А. Ранняя диагностика хронического панкреатита. *Альманах клинической медицины.* 2022;50(6):349-56 [Khatkov IE, Tyulyaeva EYu, Lesko KA, Dubtsova EA. Early diagnosis of chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):349-56 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2022-50-049
23. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;386(9):869-78. DOI:10.1056/NEJMcpr1809396
24. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99-156 [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):99-156 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
25. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, et al. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology.* 2019;290(1):207-15. DOI:10.1148/radiol.2018181353

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ

И.В. Маев<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>✉1</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Систематизировать данные о распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у взрослого населения России.

**Материалы и методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed и РИНЦ с января 2000 до декабря 2022 г. (включительно). В него вошли релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском или русском языке; публикации с данными кросс-секционных/эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность НАЖБП в российской популяции; исследования на взрослой популяции пациентов с НАЖБП; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

**Результаты.** В итоговый анализ включено 5 исследований с участием 96 680 человек. Обобщенная распространенность НАЖБП в проанализированных 5 исследованиях среди взрослой популяции составила 27,562% (95% доверительный интервал – ДИ 19,056–36,979). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как выявлена значительная гетерогенность между результатами в обеих группах ( $I^2=99,87\%$ ;  $p<0,0001$ ). В исследованиях с набором пациентов, произведенным до 2015 г., обобщенная частота НАЖБП составляет 22,409% (95% ДИ 11,550–35,615), тогда как в работах с набором пациентов после 2015 г. – 35,874% (95% ДИ 28,094–44,046). При анализе исключительно мультицентровых исследований обобщенная распространенность НАЖБП составляет 31,975% (95% ДИ 24,670–39,755).

**Заключение.** Настоящий метаанализ продемонстрировал, что НАЖБП является чрезвычайно распространенным хроническим заболеванием печени во взрослой популяции России, поражая примерно каждого 4-го жителя страны. Для более точной объективизации эпидемиологической структуры НАЖБП в России требуются дальнейшие мультицентровые исследования унифицированного дизайна.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатогепатит, стеатоз, эпидемиология, распространенность, Россия, Российская Федерация, метаанализ

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. Consilium Medicum. 2023;25(5):313–319. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis

Igor V. Maev<sup>1</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>✉1</sup>, Yury A. Kucheryavyy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ilinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To systematize data on the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the adult population of Russia.

**Materials and methods.** The studies were searched in the MEDLINE/PubMed and RSCI electronic databases from January 2000 to December 2022 (inclusive). The search included relevant publications in peer-reviewed periodicals in English or Russian; publications with data from cross-sectional/epidemiological studies assessing the prevalence of NAFLD in the Russian population; studies on adult patients with NAFLD; publications with detailed descriptive statistics that allow using the data in the meta-analysis.

**Results.** The final analysis included 5 studies involving 96.680 subjects. The overall prevalence of NAFLD in the five adult studies analyzed was 27.562% (95% confidence interval – CI 19.056–36.979). The analysis used a random effect model, as there was significant heterogeneity between the results in both groups ( $I^2=99.87\%$ ;  $p<0.0001$ ). In the studies enrolling patients before 2015, the overall prevalence of NAFLD was 22.409% (95% CI 11.550–35.615), whereas, in studies that enrolled patients after 2015, it was 35.874% (95% CI 28.094–44.046). When analyzing multicenter studies only, the overall prevalence of NAFLD was 31.975% (95% CI 24.670–39.755).

**Conclusion.** This meta-analysis demonstrated that NAFLD is a widespread chronic liver disease in the adult population of Russia, affecting approximately one in four country residents. For a more accurate objectification of the epidemiological structure of NAFLD in Russia, further multicenter studies of unified design are required.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, steatohepatitis, steatosis, epidemiology, prevalence, Russia, Russian Federation, meta-analysis

**For citation:** Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. Consilium Medicum. 2023;25(5):313–319. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**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, доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

<sup>✉</sup>**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.), Ilinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это широко распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1, 2]. Спектр патологических изменений при НАЖБП включает в себя простой стеатоз, который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1–3]. Важно отметить, что в настоящее время НАЖБП рассматривается как печеночное проявление мультисистемной метаболической дисфункции, что обуславливает не только повышенные риски развития названных печеночных осложнений заболевания, но и кардиометаболических событий, являющихся основной причиной летальности [4–7].

В настоящий момент распространенность НАЖБП носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения [3, 8]. Данное заболевание встречается как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий [9]. Согласно раннему метаанализу Z. Younossi и соавт. (2016 г.) глобальная распространенность НАЖБП составляла 25,24% (95% доверительный интервал – ДИ 22,10–28,65) [10]. Недавний метаанализ M. Le и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 245 исследований (более 5 млн человек), продемонстрировал, что общая мировая распространенность НАЖБП составляет 29,8% (95% ДИ 28,6–31,1) [11]. Последняя метааналитическая работа Z. Younossi и соавт. (2023 г.) показала, что глобальная распространенность НАЖБП уже преодолела 30% рубеж и составляет 32,16% (95% ДИ 18,40–50,14); рис. 1 [12].

Данные о распространенности НАЖБП в России весьма ограничены, а крупных метааналитических работ, систематизирующих результаты популяционных исследований, не проводилось. Объективизация частоты НАЖБП в российской популяции осложняется масштабами страны и мультиэтничностью населения. В ранних мультицентровых исследованиях частота регистрации НАЖБП у взрослых пациентов амбулаторно-поликлинического звена варьировала от 27 до 37,3% [13, 14]. Основной целью настоящего метаанализа является систематизация данных о распространенности НАЖБП у взрослого населения России.

## Материалы и методы

### Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed и Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) с января 2000 до декабря 2022 г.

(включительно). В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты на английском и русском языках. Для поиска в базе MEDLINE/PubMed использовались следующие комбинации ключевых слов: «non-alcoholic[Title] OR NAFLD[Title] AND Russia[Title/Abstract]», а также их ближайшие по смыслу аналоги. Поиск в базе данных РИНЦ проводился по следующим запросам с учетом морфологии: «распространенность» или «эпидемиология» + «НАЖБП» или «неалкогольная».

### Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском или русском языке; публикации с данными кросс-секционных/эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность НАЖБП в российской популяции; исследования на взрослой популяции пациентов с НАЖБП; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Научные работы, проведенные на специфических популяциях пациентов (заболевания и состояния, которые могут оказать влияние на объективность и сравнимость данных; дети, подростки, школьники, студенты, призывники, солдаты, тяжелые госпитализированные пациенты, работники отдельных отраслей экономики), исключались из анализа.

В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна. Отдельные региональные данные мультицентровых исследований исключались из анализа.

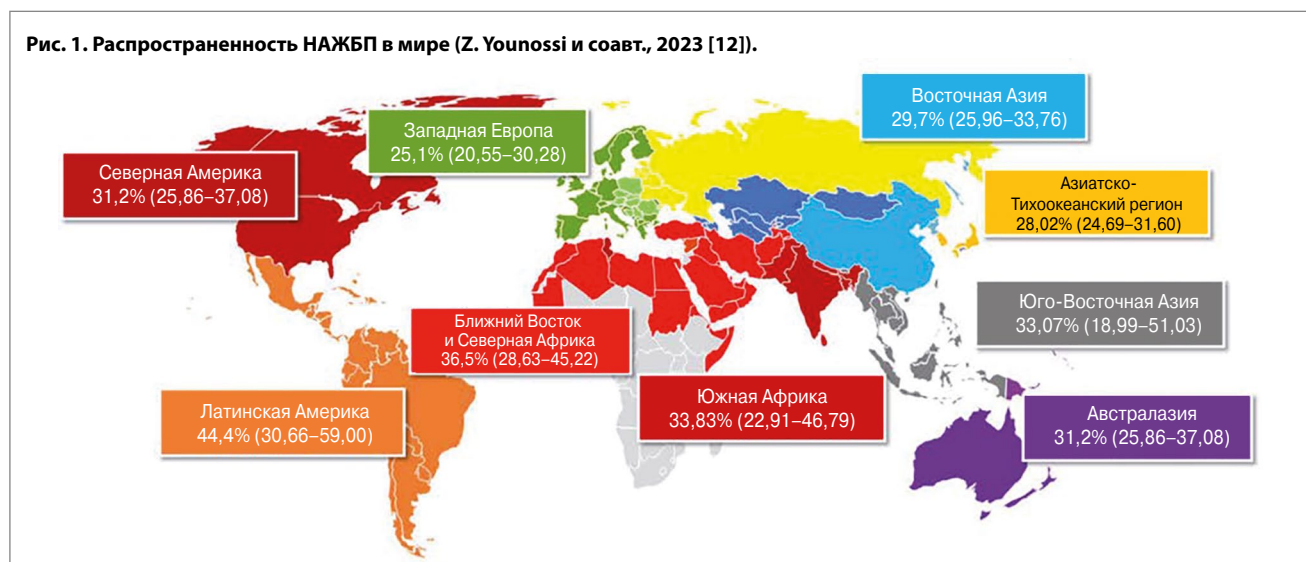
### Экстракция данных

Два исследователя (А.Д.Н. и К.Ю.А) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, исследуемые города, критерии диагностики НАЖБП, общий размер исследуемой популяции, число пациентов с НАЖБП в исследуемой популяции.

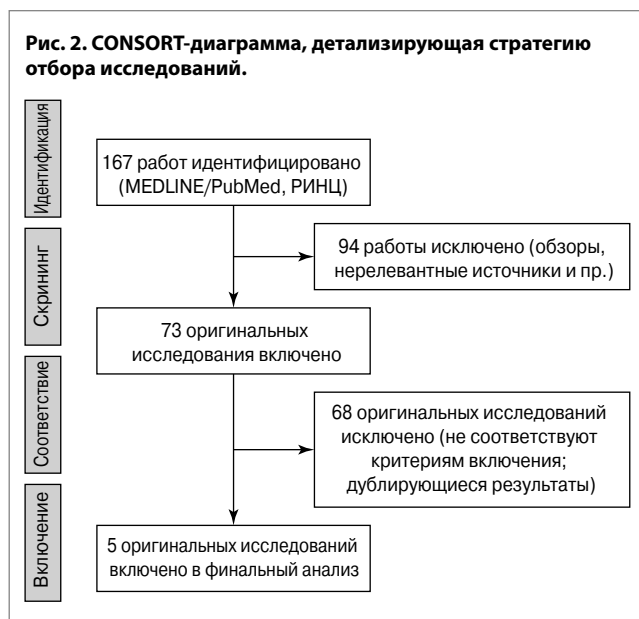
### Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.218 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты НАЖБП и 95% ДИ в исследуемой популяции. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи критерия Cochrane's Q и критерия I<sup>2</sup>. При результатах  $p < 0,05$  и  $I^2 > 50$  констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки

Рис. 1. Распространенность НАЖБП в мире (Z. Younossi и соавт., 2023 [12]).



**Рис. 2. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.**



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 167 опубликованных работ для последующего анализа. Из них 94 исследования исключено, так как они не являлись ори-

гинальными работами (обзоры, нерелевантные источники и пр.). Отобранные 73 работы детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся данных, после 68 исследований исключено (рис. 2). В итоге оставшиеся 5 оригинальных исследований, отвечающих критериям, включены в настоящий метаанализ.

### Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ включено 5 исследований с участием 96 680 человек (табл. 1) [13–17]. В трех работах диагностика НАЖБП в популяции проводилась путем комплексного обследования пациентов (анамнез, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование – УЗИ) с исключением заболеваний печени другой этиологии [13–15]. В одной работе для диагностики НАЖБП применялся индекс ожирения печени (Fatty Liver Index – FLI), при результате  $\geq 60$  заболевание регистрировалось [16]. В одной из работ для постановки диагноза НАЖБП использовалось комплексное обследование, включающее данные анамнеза и биохимического исследования крови (аномально высокие концентрации аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы/соотношение аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы  $>1,0$ ) [17]. Во всех исследованиях облигатным критерием невключения/исключения являлся прием алкоголя в гепатотоксичных дозах.

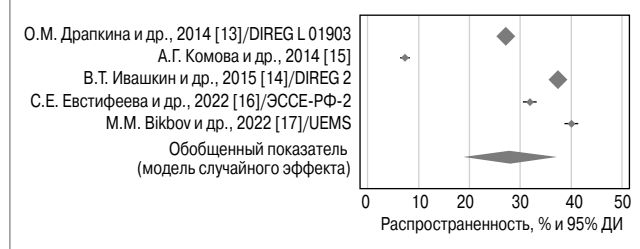
### Обобщенная распространенность НАЖБП

Обобщенная распространенность НАЖБП в проанализированных 5 исследованиях среди взрослой популяции составила 27,562% (95% ДИ 19,056–36,979); рис. 3. При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Исследование, год	Исследуемые регионы России	Критерии диагностики НАЖБП	Период набора пациентов, год	Таргетный возраст популяции, лет	Общая популяция, абс.
О.М. Драпкина и др., 2014 [13]/DIREG L 01903	Мультицентровое	Комплексное обследование (анамнез, биохимическое исследование крови, УЗИ) с исключением заболеваний печени другой этиологии	2007	18–80	30 754
А.Г. Комова и др., 2014 [15]	Моноцентровое (Московский)	Комплексное обследование (анамнез, биохимическое исследование крови, УЗИ) с исключением заболеваний печени другой этиологии	2012	18–75	4768
В.Т. Ивашкин и др., 2015 [14]/DIREG 2	Мультицентровое	Комплексное обследование (анамнез, биохимическое исследование крови, УЗИ) с исключением заболеваний печени другой этиологии	2013–2015	от 18	50145
С.Е. Евстифеева и др., 2022 [16]/ЭССЕ-РФ-2	Мультицентровое	Определение индекса ожирения печени FLI $\geq$ 60	2017	25–64	5161
М.М. Викбов и др., 2022 [17]/UEMS	Моноцентровое (Башкортостан)	Комплексное обследование (анамнез, биохимическое исследование крови)	2015–2017	от 40	5852

Рис. 3. Обобщенная распространенность НАЖБП среди взрослого населения России.



выявлена значительная гетерогенность между результатами в обеих группах ( $I^2=99,87\%$ ;  $p<0,0001$ ).

В исследованиях с набором пациентов, произведенным до 2015 г., обобщенная частота НАЖБП составляет 22,409% (95% ДИ 11,550–35,615), тогда как в работах с набором пациентов после 2015 г. – 35,874% (95% ДИ 28,094–44,046); рис. 4. При анализе исключительно мультицентровых исследований обобщенная распространенность НАЖБП составляет 31,975% (95% ДИ 24,670–39,755).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 5) существенной асимметрии не выявлено. Помимо этого наличие значимого публикационного смещения исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара ( $p=0,1416$ ) и теста регрессии Эггера ( $p=0,4281$ ).

## Обсуждение

НАЖБП – это широко распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в органе, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ [5, 18, 19]. В соответствии с современными представлениями этиология и патогенез НАЖБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов» [1, 5, 19, 20]. 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, 21–23]. На настоящий момент частота выявления НАЖБП в популяции развитых стран приобретает характер неинфекционной пандемии, драйверами роста которой являются такие факторы риска,

Рис. 4. Обобщенная распространенность НАЖБП среди взрослого населения России в исследованиях с набором пациентов до и после 2015 г.

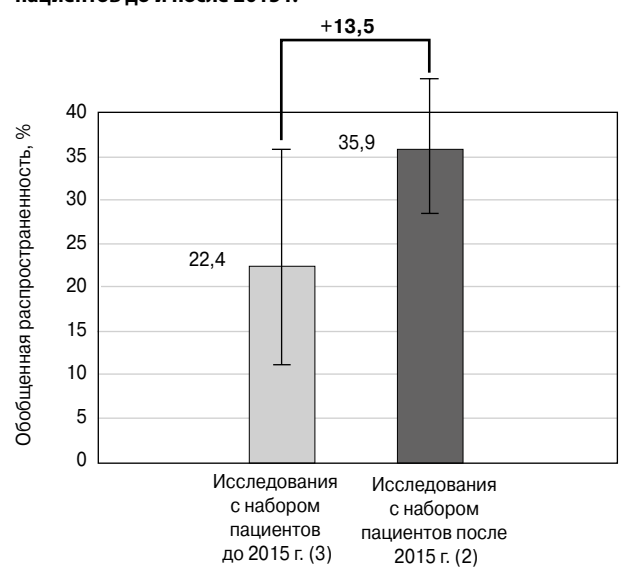
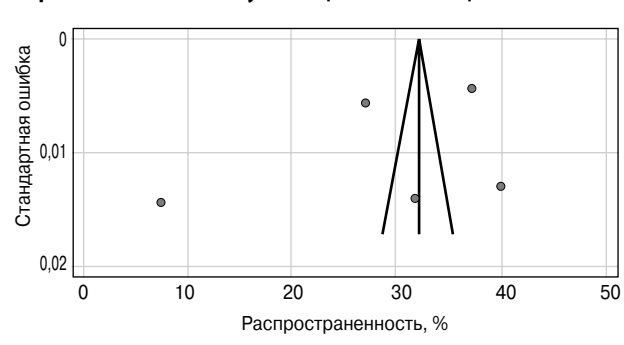


Рис. 5. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения.



как ожирение и сахарный диабет, которые в достаточной степени распространены в России [8, 18, 19].

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 5 эпидемиологических исследований, продемонстрировал, что обобщенная распространенность НАЖБП среди взрослого населения России составляет 27,562% (95% ДИ 19,056–36,979). При этом в исследованиях с набором пациентов, произведенным до 2015 г., обобщенная частота НАЖБП составила 22,409% (95% ДИ 11,550–35,615), тогда как в работах с набором пациентов после 2015 г. – 35,874% (95% ДИ 28,094–44,046). В целом полученные данные достаточно схожи с результатами последних глобальных

**Рис. 6. В каких случаях требуется назначить гепатопротективный препарат у пациентов с НАЖБП: общий подход [1].**

Степень воспаления и некроза	<b>Высокая</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Терапия до нормализации печеночных ферментов – от 1 до 3 мес</li> <li>Для профилактики фиброза при наличии мет. синдрома – 6–12 мес и более</li> </ul>	Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза, длительно – 6–12 мес и более
	<b>Низкая</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наблюдение при отсутствии мет. синдрома</li> <li>УДХК при сопутствующей билиарной патологии</li> <li>Возможно для профилактики фиброза при наличии мет. синдрома</li> </ul>	Терапия с оценкой регресса фиброза, длительно – 6–12 мес и более
		F0–2	F3–4
Степень фиброза			

метаанализов, демонстрирующими, что примерно каждый 3–4-й человек в популяции страдает НАЖБП [11, 12].

Высокая распространенность НАЖБП в популяции обуславливает целесообразность своевременной диагностики данного заболевания и назначения оптимальной комплексной терапии с целью профилирования потенциальных печеночных осложнений и неблагоприятных кардиометаболических событий [1]. Снижение массы тела является краеугольным камнем лечения НАЖБП. У пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7–10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени [24]. Согласно последним российским консолидированным клиническим рекомендациям Российской общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов и геронтологов, Национального общества профилактической медицины (2022 г.) основными мишенями в рамках фармакотерапии НАЖБП являются стеатоз (поскольку служит независимым фактором кардиометаболических рисков),

воспаление и фиброз [2]. При НАСГ важной гистологической мишенью лечения служит фиброз, так как этот фактор также ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и смертности при НАСГ [2]. В целом базисная фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности (пиоглитазон), улучшение функции печени (урсодезоксихолевая кислота – УДХК) и снижение риска ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений (гиполипидемические препараты) [1, 2].

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП целесообразно использовать УДХК – Урсофальк [1]. Согласно последним российским консолидированным клиническим рекомендациям Российской общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества профилактической медицины (2022 г.) рекомендовано назначение УДХК в дозе 10–15 мг/кг в день пациентам с НАЖБП на стадии как стеатоза печени, так и НАСГ с целью нормализации печеночных функциональных тестов, уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП [2]. 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 двух [25]. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии [25]. Длительность терапии УДХК должна определяться изначально степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени (рис. 6). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправданно и у пациентов на стадии стеатоза печени

**Таблица 2. Тактика применения УДХК при НАЖБП [1]**

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
<i>НАЖБП без цитоллиза</i>		
Простой стеатоз, нет метаболического синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Требуются только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения массы тела</li> <li>Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза</li> <li>УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение</li> <li>10 мг/кг на ночь – лечение сладжа</li> <li>5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ</li> </ul>
Простой стеатоз на фоне метаболического синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потенциальный антифибротический эффект</li> <li>Гипохолестеринемическое действие</li> <li>Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела</li> <li>10–15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза</li> <li>10 мг/кг на ночь – лечение сладжа</li> <li>5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ</li> </ul>
<i>НАЖБП с цитоллизом/фиброзом</i>		
НАСГ + метаболический синдром, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитоллиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль цитоллиза в составе комплексной терапии</li> <li>Потенциальный антифибротический эффект</li> <li>Гипохолестеринемическое действие</li> <li>Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела</li> <li>10–15 мг/кг дробно в течение дня – цитоллиз + профилактика фиброза</li> <li>10 мг/кг на ночь – лечение сладжа</li> <li>5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ</li> </ul>
НАЖБП/НАСГ с любым фиброзом, особенно F3–F4 по METAVIR	-/- ± холестаза + фиброз печени F1–F4 (эластография, фибротест, APRI и т.п.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль цитоллиза/холестаза</li> <li>Доказанный антифибротический эффект</li> <li>Гипохолестеринемическое действие</li> <li>Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела</li> <li>10–15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь</li> </ul>
Примечание. ЖКБ – желчнокаменная болезнь, APRI – индекс соотношения аспаратаминотрансферазы с числом тромбоцитов.		

без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика обоснованна при наличии сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения массы тела (когда риск камнеобразования возрастает); табл. 2 [1]. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленными в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение препарата Урсофальк обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности препарата Урсофальк перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, продемонстрировано в недавнем метаанализе Ю.А. Кучерявого и соавт. (2022 г.), оценивающим динамику растворения билиарного сладжа в различных исследованиях [26]. При применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения билиарного сладжа в течение 3 мес терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390). Таким образом, Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (отношение шансов 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777) [26].

В нашей работе имеется несколько недостатков. В частности, в настоящий метаанализ включено относительно ограниченное количество исследований, проведенных в существенно различных временных точках и не охватывающих все регионы страны. Это обуславливает высокую гетерогенность при синтезе данных, однако значимое публикационное смещение исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. Помимо этого в работах использовались гетерогенные диагностические критерии НАЖБП, а также таргетный возраст популяции, затрудняющие объективизацию истинной эпидемиологической картины. Вместе с тем, несмотря на недостатки, настоящий метаанализ к текущему моменту представляет собой первую крупную работу, обобщившую результаты эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность НАЖБП у взрослых пациентов в России.

## Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что НАЖБП является чрезвычайно распространенным хроническим заболеванием печени во взрослой российской популяции, поражая примерно каждого 4-го жителя страны. Для более точной объективизации эпидемиологической структуры НАЖБП в России требуются дальнейшие мультицентровые исследования унифицированного дизайна.

**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. 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, Kucheryavii YuA, et al. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny. Moscow, 2020 (in Russian)].
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-40 (in Russian)].
3. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012;2:36-9 [Maev IV, Andreev DN. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and drug correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2012;2:36-9 (in Russian)].
4. 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
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умярова П.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт, 2021 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavii YuA, Umyarova PM. Metabolicheskiy assotsirovannaya zhirovaia bolezni' pecheni. Moscow: Prima Print, 2021 (in Russian)].
6. Zhang HJ, Wang YY, 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
7. 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
8. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavii YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
9. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20-7 [Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20-7 (in Russian)].
10. 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.
11. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809-17.e28.
12. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47. DOI:10.1097/HEP.0000000000000004
13. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia-nabludenii DIREGL 01903). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(4):32-8 (in Russian)].
14. 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. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;25(6):31-41 (in Russian)].



- nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;25(6):31-41 (in Russian)].
15. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):36-41 [Komova AG, Maievskaia MV, Ivashkin VT. Printsipy effektivnoi diagnostiki diffuznykh zabolevaniy pečeni na ambulatornom etape. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(5):36-41 (in Russian)].
16. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356 [Evsstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3356
17. Bikbov MM, Gilmanshin TR, Zainullin RM, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Ural Eye and Medical Study and the Ural Very Old Study. *Sci Rep*. 2022;12(1):7842. DOI:10.1038/s41598-022-12004-y
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-32 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201532
19. 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
20. 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
21. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepato Commun*. 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
22. Martín-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
23. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень». *Медицинский Совет*. 2022;7:69-75 [Dicheva DT, Andreev DN. Pathogenetic and clinical significance of the gut-liver microbiota axis. *Medical Council*. 2022;7:69-75 (in Russian)].
24. 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
25. 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
26. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного слага: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 [Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности антибактериальной терапии при панкреатодуоденальной резекции

О.Ю. Гасиева<sup>1</sup>, И.Е. Хатьков<sup>1,2</sup>, А.Л. Верткин<sup>✉2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Выявить и оценить предикторы инфекционных осложнений в послеоперационном периоде панкреатодуоденальной резекции.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 790 статей, в которых освещалась тематика осложнений после панкреатодуоденальной резекции.

**Результаты.** Критериям включения соответствовало 75 статей. Исследования с малыми выборками (менее 20 пациентов) не учитывались. Исходя из многофакторности проблемы предупреждения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, результаты обзора распределены на несколько разделов. Первичная билиарная декомпрессия высокоэффективна при синдроме механической желтухи на дооперационном этапе, но сопряжена с риском инфицирования желчи и осложненного течения в послеоперационном периоде. Данные обстоятельства должны учитываться при определении показаний к проведению предоперационного билиарного дренирования, выбору способа декомпрессии, в случаях с применением стентирования следует уделять внимание и выбору материала. Бактериобилия является независимым предиктором инфекций области хирургического вмешательства после панкреатодуоденальной резекции.

**Заключение.** Изменение подхода к антибиотикопрофилактике на основе антибиотикочувствительности микрофлоры может привести к снижению частоты инфекций области хирургического вмешательства, сокращению длительности госпитализации, количеству осложнений, связанных с длительной антибактериальной терапией, снижению скорости распространения антибиотикорезистентности и уменьшению финансовых затрат учреждения на законченный случай оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** панкреатодуоденальная резекция, инфекции области хирургического вмешательства, послеоперационные осложнения, несостоятельность анастомоза, панкреатическая фистула, периоперационная антибактериальная профилактика, факторы риска, бактериобилия, клостридиальный колит

**Для цитирования:** Гасиева О.Ю., Хатьков И.Е., Верткин А.Л. Особенности антибактериальной терапии при панкреатодуоденальной резекции. Consilium Medicum. 2023;25(5):320–324. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202217

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Peculiarities of antibiotic therapy after pancreaticoduodenectomy

Olga Yu. Gasieva<sup>1</sup>, Igor E. Khatkov<sup>1,2</sup>, Arkadiy L. Vertkin<sup>✉2</sup>

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

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To reveal and evaluate predictors of infectious complications in the postoperative period after pancreaticoduodenectomy.

**Materials and methods.** An analysis was made of 790 articles that dealt with the subject of complications after pancreaticoduodenectomy.

**Results.** Seventy five articles met the inclusion criteria. Studies with small samples (less than 20 patients) were not considered. Based on the multifactorial nature of the problem of preventing infectious complications in the postoperative period, the results of the review are divided into several sections. PBD is highly effective in obstructive jaundice syndrome at the preoperative stage, but is associated with the risk of bile infection and complications in the postoperative period. These circumstances should be taken into account when determining the indications for PBD, choosing the method of decompression, in cases where stenting is used, attention should also be paid to the choice of material. Bacteriobilia is an independent predictor of surgical site infections (SSI) after PDR.

**Conclusion.** Changing the approach to antibiotic prophylaxis based on the antibiotic sensitivity of the microflora can lead to a decrease in the incidence of SSI, a reduction in the duration of hospitalization, the number of complications associated with long-term antibiotic therapy, a decrease in the rate of spread of antibiotic resistance and a decrease in the financial costs of the institution for a completed case of medical care.

**Keywords:** pancreaticoduodenal resection, surgical site infections, postoperative complications, anastomosis failure, pancreatic fistula, perioperative antibacterial prophylaxis, risk factors, bacteriobilia, clostridial colitis

**For citation:** Gasieva OYu, Khatkov IE, Vertkin AL. Peculiarities of antibiotic therapy after pancreaticoduodenectomy. Consilium Medicum. 2023;25(5):320–324. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202217

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Верткин Аркадий Львович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kafedrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608

**Гасиева Ольга Юрьевна** – клин. фармаколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: olga.gasieva89@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8881-0499

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: i.khatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-4088-8118

✉ **Arkadiy L. Vertkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608

**Olga Yu. Gasieva** – Clinical Pharmacologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: olga.gasieva89@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8881-0499

**Igor E. Khatkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: i.khatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-4088-8118

## Введение

Панкреатодуоденальная резекция является «золотым стандартом» хирургического лечения опухолей головки поджелудочной железы, терминального отдела холедоха, большого сосочка двенадцатиперстной кишки и в некоторых случаях – осложненной хронического панкреатита. Последние десятилетия летальность после этой операции снизилась до 4,8–18%, но параллельно с этой положительной тенденцией количество ранних послеоперационных осложнений сохраняется на высоком уровне и, по данным ряда источников, достигает 50–60% [1, 2]. Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются наиболее частой причиной послеоперационных осложнений, имея достаточно высокие показатели (до 28%) как в базе данных Американского колледжа хирургов, так и по данным других обзорных исследований [3, 4]. Учитывая сохранение высоких показателей ИОХВ у данной когорты пациентов, немаловажным является вопрос выбора антибактериального препарата на разных этапах ведения пациента, а также длительности его применения.

В выборе адекватного объема и режима дозирования антибактериального препарата играет роль множество факторов, от времени дебюта заболевания до способа и срока разрешения механической желтухи, если таковая развилась.

**Цель исследования** – провести обзор литературы на тему предикторов инфекционных осложнений при панкреатодуоденальной резекции у онкологических больных, начиная с момента декомпрессии на дооперационном этапе (если таковая требовалась) и заканчивая выбором антибактериального препарата как при периоперационной профилактике, так и в раннем послеоперационном периоде.

## Материалы и методы

При анализе литературы использовалась база PubMed по состоянию на июнь 2022 г. Ключевыми словами в поиске стали «панкреатодуоденальная резекция», «осложнения», «инфекция области хирургического вмешательства», «периоперационная антибактериальная профилактика», «бактериобилия». Из 790 статей критериям включения соответствовало 75 статей. Исследования с малыми выборками (менее 20 пациентов) не учитывались. Исходя из многофакторности проблемы предупреждения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, мы разделили результаты обзора на несколько разделов.

## Результаты

### **Билиарная декомпрессия на дооперационном этапе при механической желтухе – всегда фактор риска инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции?**

У большинства пациентов дебют онкологического заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны начинается с механической желтухи вследствие обструкции дистального отдела холедоха. Среди наиболее неблагоприятных последствий механической желтухи выделяют печеночную и почечную недостаточность, коагулопатию, нарушение клеточного иммунитета, ахолию и холангит [5–9]. Проведение оперативного лечения таким пациентам сопряжено с повышенным риском интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому в большинстве случаев на первом этапе лечения основного заболевания встает вопрос о разрешении механической желтухи. В настоящее время методики декомпрессии усовершенствованы, в широкую практику введены эндоскопические и чрескожные методы. Но, несмотря на относительно малую травматичность таких интервенций и кажущиеся на первый взгляд очевидными плюсы, данная проблема является краеугольным камнем в современной гепатопанкреатобилиарной хирургии: по данным одной части исследований, демонстриру-

ется снижение послеоперационной летальности и частоты осложнений у пациентов с предоперационным лечением желтухи, а, по данным других исследований, предоперационная декомпрессия ассоциируется с повышенной частотой послеоперационных инфекционных осложнений.

В результате своего исследования F. Scheufele и соавт. пришли к выводу, что проведение предоперационной билиарной декомпрессии не оказало положительного влияния на послеоперационный исход у пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы, кроме того, выполнение предоперационной билиарной декомпрессии ассоциировалось с увеличением количества общих послеоперационных осложнений и случаев раневой инфекции [10].

В 2018 г. на тему предоперационной билиарной декомпрессии опубликовано исследование тайваньских ученых, которые проанализировали течение послеоперационного периода у 2087 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию; билиарная декомпрессия ассоциировалась с развитием стриктуры желчевыводящих путей у 212 (10,1%) пациентов, что существенно повлияло на течение отсроченного послеоперационного периода и потребовало дополнительных обращений за медицинской помощью и интервенций в дальнейшем [11]. К тому, что предоперационная билиарная декомпрессия вносит свои коррективы в течение послеоперационного периода, пришли и ученые из Вероны во главе с M. De Pastena: проанализировав течение послеоперационного периода у 1500 пациентов, группа исследователей пришла к выводу, что хоть и предоперационная билиарная декомпрессия не приводит к увеличению числа серьезных послеоперационных осложнений и уровня смертности, но повышает частоту инфекционных осложнений [12].

В рамках предупреждения послеоперационных осложнений немаловажным является и решение вопроса о выборе стента при эндоскопическом дренировании. К примеру, по данным метаанализа, проведенного в 2016 г. S. Cirra и соавт., включившего 702 пациента – 202 (29,5%) пациентам установлены металлические стенты и 502 (70,5%) пластиковые, – получены данные о том, что частота повторных эндоскопических вмешательств после предоперационного дренирования желчных путей оказалась значительно ниже в группе с металлическим стентом (3,4%), чем в группе с пластиковым стентом (14,8%), так же, как и частота послеоперационных свищей поджелудочной железы – значительно ниже в группе с металлическим стентом (5,1% против 11,8%;  $p=0,04$ ) [13].

Рассуждая на тему последствий билиарной декомпрессии, нельзя обойти и тему инфицирования желчи, которое также вносит свои коррективы в течение до-, пери- и послеоперационного периода.

Анализируя литературу на данную тематику, можно сделать выводы о том, что предоперационная билиарная декомпрессия высокоэффективна при синдроме механической желтухи, но сопряжена с риском инфицирования желчи и осложненного течения в послеоперационном периоде.

### **Бактериобилия как фактор риска инфекционных осложнений – аксиома ли?**

Влияние интраоперационной бактериобилии при панкреатодуоденальной резекции на течение послеоперационного периода, оценивалось в метаанализе 28 исследований, включивших 8523 пациента [14]. Медиана частоты бактериобилии составила 58%. Наиболее часто выделяемыми бактериями стали виды *Enterococcus* (51%), виды *Klebsiella* (28%) и *Escherichia coli* (27%). У 86% стентированных пациентов диагностирована бактериобилия, в то время как у пациентов без предоперационного билиарного дренирования (ПБД) бактериобилия диагностирована только у 25%. Частота ИОХВ оказалась значительно выше у пациентов с бактериобилией, а идентичные бактерии в желчи и инфекционных

источниках обнаружены в 48% случаев. Таким образом, авторы сделали выводы о том, что бактериобилия выявляется почти при каждой второй панкреатодуоденальной резекции и связана с повышенной частотой ИОХВ.

К. Ohgi и соавт. [15] в своем исследовании проводили ретроспективный обзор пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, у всех пациентов проводилось исследование интраоперационных культур желчи и перипанкреатического дренажа на 1-е и 3-и сутки после операции. Из 264 пациентов у 151 (57%) отмечен положительный интраоперационный посев желчи, в данной группе частота послеоперационных свищей поджелудочной железы степени В и С оказалась выше, чем у пациентов с отрицательными и интраоперационными посевами желчи (38% против 25%;  $p=0,025$ ). Многофакторный анализ показал, что положительный интраоперационный посев желчи и индекс массы тела  $\geq 22$  кг/м<sup>2</sup> стали независимыми факторами риска при послеоперационных панкреатических свищах степени В и С. Среди 151 пациента с положительным интраоперационным посевом желчи микроорганизмы, выделенные из желчи, обнаружены в дренажной жидкости у 100% пациентов в 1-й день после операции и у 88% пациентов – на 3-й день после операции. Авторы пришли к выводу, что бактериобию можно рассматривать как фактор риска развития не только инфекционных осложнений после панкреатодуоденальных резекций, но и как триггер для формирования клинически значимой панкреатической фистулы.

О. Degrandi и соавт. [16] в своем ретроспективном анализе также оценивали влияние бактериобилии на послеоперационные хирургические и инфекционные осложнения после панкреатодуоденальной резекции. Всего проанализированы 170 пациентов, клинически значимые послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo $\geq$ III) возникли у 40 (23,5%) пациентов, клинически значимые послеоперационные свищи поджелудочной железы – у 29 (17,1%) пациентов, а ИОХВ – у 16 (9,4%) пациентов. У 37 (94,9%) из 39 пациентов с ПБД и у 33 (25,2%) из 131 пациента без ПБД оказались положительные культуры желчи ( $p<0,001$ ). Полимикробная колонизация желчи зарегистрирована у 9 (27,3%) из 33 пациентов без ПБД и у 27 (73%) из 37 пациентов с ПБД ( $p<0,001$ ). Резистентность к ампициллину+ульбактаму выявлена у 26 (70,3%) из 37 пациентов с ПБД и у 12 (36,4%) из 33 пациентов без ПБД ( $p=0,001$ ). В многопараметрическом анализе (отношение шансов 0,143, 95% доверительный интервал 0,038–0,535;  $p=0,004$ ) авторы пришли к выводу, что бактериобилия является независимым предиктором ИОХВ после панкреатодуоденальной резекции.

В трех крупных стационарах Нидерландов в период с 2009 по 2016 г. проведена ретроспективная оценка посевов интраоперационной желчи во время панкреатодуоденальной резекции [17]. Из 352 пациентов 56% подверглись ПБД, 44% билиарная декомпрессия не выполнялась. Положительные культуры желчи обнаружены у 87,9% в группе ПБД по сравнению с 31,8% в группе без ПБД. Наиболее часто выделяемыми микроорганизмами стали виды *Enterococcus*, *Streptococcus* и *Klebsiella*. К стандартной периоперационной профилактике (цефазолин и метронидазол) оказалась чувствительна микрофлора только у 71% пациентов. Авторы пришли к выводу, что добавление гентамицина обеспечило бы полное антибактериальное покрытие по чувствительности флоры у 99% пациентов с ПБД и 100% пациентов без ПБД.

К целесообразности определения микрофлоры желчи и антибиотикограммы на дооперационном этапе как способу предупреждения ИОХВ путем подбора периоперационной антибиотикопрофилактики согласно чувствительности пришли К. Sugimach и соавт., проанализировав 69 пациентов [18]. Аналогичное заключение сделано в швейцарском исследовании путем ретроспективного анализа микробио-

логического пейзажа и антибиотикочувствительности у 37 пациентов с периапулярными опухолями [19].

Т. Cengiz и соавт., по данным исследования, опубликованного в 2020 г., отметили, что смена эмпирической антибактериальной профилактики на целенаправленную дала снижение общей частоты ИОХВ (26,4% против 14,8%;  $p=0,01$ ) и частоты ИОХВ орган/пространство (частота инфекций в области хирургического вмешательства органа/полости; 15,3% против 8,6%;  $p=0,03$ ). Также наблюдалось снижение частоты послеоперационных свищей поджелудочной железы (38,2% против 19%;  $p=0,002$ ) и клинически значимых послеоперационных свищей поджелудочной железы (проявляющиеся клинически послеоперационные свищи поджелудочной железы; 23,4% против 6,0%;  $p=0,001$ ). Также авторы отметили снижение частоты инфекций, вызванных *Clostridium difficile* (8,1% против 1,9%;  $p=0,006$ ). Кроме того, средняя продолжительность пребывания в стационаре сократилась в среднем на 1 сут (7 дней против 6 дней;  $p=0,003$ ) [20].

По данным анализа литературы становится очевидным факт взаимосвязи чувствительности флоры желчи на дооперационном этапе и антибиотикопрофилактики, так как при резистентной флоре количество осложнений в послеоперационном периоде прогнозируемо становится выше.

### **Антибактериальная терапия при панкреатодуоденальной резекции – как не оступиться?**

Несмотря на многообразие в литературе исследований, посвященных частоте и распространенности бактериобилии и микобилии у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, нет единого мнения о специфике и продолжительности антибиотикопрофилактики. Желчь, как известно, служит благоприятным субстратом для многих бактерий и грибов, особенно эта тема актуальна при декомпрессии желчевыводящих путей и эпизодах холангитов в предоперационном периоде [21, 22].

В связи с этим важное значение имеет рациональная антибактериальная терапия как на периоперационном этапе, так и в послеоперационном периоде при наличии показаний. Первым шагом на пути решения данной задачи встает вопрос получения данных о флоре и ее чувствительности. У пациентов, которым проведена ПБД путем наружного дренирования, проблем с получением данных о микробиоме желчи, как правило, не возникает. Но со стенированными пациентами, пациентами с внутренним дренированием, а также с пациентами без декомпрессии возникает некоторая сложность – если желчь инфицирована, будет ли чувствительна стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика, не получим ли мы осложнений в интра- и послеоперационном периоде? С целью преодоления данной проблемы ряд исследователей предложили использовать данные ректального мазка на предоперационном этапе, которые позволяют судить о чувствительности флоры и наличии  $\beta$ -лактамаз.

По данным исследования М. De Pastena и соавт., чувствительность микробиологического исследования ректального мазка для выявления возбудителей с продукцией  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра составила 86,7%. У этих больных частота инфекционных осложнений оказалась значительно выше (82 и 42,7%;  $p=0,001$ ), а у 5 умерших пациентов микроорганизм продуцировал карбапенемазы. Авторы пришли к заключению, что положительный ректальный мазок перед операцией коррелирует с билиарной колонизацией, которая возникает после ПБД, а проведение данного исследования на дооперационном этапе позволит направить антибиотикопрофилактику на снижение количества ИОХВ и смертности после панкреатодуоденальной резекции [23].

Вторым стратегическим вопросом является выбор антибактериального препарата при наличии резистентности

микрофлоры к стандартной периоперационной профилактике. Немаловажное значение стоит уделять фармакокинетическим характеристикам антибактериального препарата, способности проникнуть в нужные среды и способу воздействия.

Во французском исследовании O. Degrandi и соавт. изучали применение пиперациллина-тазобактама у 122 пациентов после билиарной декомпрессии против стандартной антибиотикопрофилактики с использованием цефазолина. Использование схемы с пиперациллин-тазобактамом приводило к существенному снижению частоты внутрибрюшных абсцессов, острых жидкостных скоплений (36% vs 10%;  $p=0,0008$ ) и респираторных инфекций (15% vs 3%;  $p=0,02$ ) [16].

На заключительном этапе в стратегии рациональной антибактериальной терапии определяют, сколько принимать антибактериальный препарат на дооперационном этапе и стоит ли назначать антибиотики за несколько дней до оперативного лечения в случае нормальных маркеров воспаления и отсутствия признаков инфекционного процесса?

Если с выбором антибактериального препарата согласно антибиотикограмме либо исследованию методом полимеразной цепной реакции кала все последовательно и логично, то с выбором старта и продолжительности курса антибактериальной терапии возникает ряд неопределенностей. A. Fathi и соавт. [24] провели ретроспективный обзор всех пациентов в Case Medical Center of Case Western Reserve University, перенесших панкреатодуоденальную резекцию с 2006 по 2011 г. ( $n=122$ ). Проанализированы демографические данные, сопутствующие заболевания, результаты посева и чувствительности, пери- и послеоперационные результаты. Метод сопоставления показателей использован для распределения пациентов по продолжительности лечения антибиотиками на 2 группы: 72 ч (A72) и 24 ч (A24). Группа A72 включала 38 пациентов, получавших лечение антибиотиками не менее 72 ч. В этой группе антибактериальная терапия начата до разреза и продолжалась до инкубации интраоперационных культур в течение 72 ч. На 3-й день, когда появились результаты посева, антибактериальную терапию либо прекращали, либо подбирали антибактериальный препарат согласно чувствительности в случае положительных посевов и продолжали антибиотикотерапию в течение как минимум 10 дней. Группа A24 включала 74 пациента, получавших периоперационную антибиотикотерапию только в течение 24 ч. Все пациенты A24 получили одну предоперационную дозу перед разрезом. Интраоперационные культуры собраны у 36 пациентов в группе A72 и у 15 пациентов в группе A24. Послеоперационные инфекционные осложнения обнаружены у 51% в группе A72 по сравнению с 70% в группе A24. Между двумя группами не отмечено различий в формировании внутрибрюшных абсцессов ( $p=0,75$ ), несостоятельности анастомоза ( $p=0,08$ ), частоте образования свищей поджелудочной железы ( $p=0,11$ ) или бактериемии ( $p=1,0$ ). Однако более длительная антибиотикотерапия связана со значительным снижением послеоперационных ИОХВ ( $p=0,04$ ). Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения составила 14 мес, в диапазоне от 1 до 62 мес. Частота бактериемии, интраабдоминальных инфекционных осложнений, несостоятельности, свищей поджелудочной железы или смертности существенно не различалась. Не наблюдалось существенной разницы в частоте повторных госпитализаций или повторных операций между двумя группами. Также авторы отметили, что длительное применение периоперационных антибиотиков в группе A72 не связано с увеличением послеоперационной заболеваемости кластридиальным колитом ( $p=0,67$ ).

Идея продления периоперационной антибиотикотерапии до 72 ч не нова: к примеру, Американское фармацевтическое общество системы здравоохранения предлагает

продолжать антибиотикопрофилактику при кардиоторакальной хирургии до 72 ч [25]. По данным анализа D. Bratzler и соавт., в США продолжительность внутривенного применения антибиотиков превышает 24 ч у 59,3% пациентов, перенесших серьезную операцию [26]. Японские хирурги, применяющие периоперационные антибиотики в течение 72 ч, считали, что операционный стресс может ослабить иммунную систему хозяина, увеличивая риск послеоперационных осложнений, включая ИОХВ. Однако, проанализировав 325 пациентов, перенесших плановую резекцию по поводу рака желудка и рандомизировав их на 2 группы – для получения только однократной дозы цефазолина (1 г) во время операции (группа однократной дозы) или дополнительных 5 доз каждые 12 ч после операции (группа многократной дозы), – получили следующие данные: общая частота ИОХВ составила 9,1% в группе однократной дозы и 6,2% – в группе многократной дозы; разница (95% доверительный интервал) составила -2,9% (-5,9–0,0%). Группа ученых пришла к выводу, что однократная антимикробная профилактика представляется приемлемой, а выбор продленной профилактики может иметь незначительное влияние на предотвращение ИОХВ при плановых операциях по поводу рака желудка [27].

Учитывая незначимое различие в частоте осложнений между группами с продленным и коротким курсом антибиотикотерапии, немаловажным является вспомнить оборотные стороны продленных курсов антибактериальной терапии: формирование антибиотикорезистентности, повышенный риск инвазивного кандидоза, развитие кластридиального колита и такую немаловажную деталь, как стоимость продленного курса антибактериальной терапии.

В последнее время тенденция в оплате медицинских услуг сильно зависит от развития «предотвратимых» осложнений, таких, к примеру, как послеоперационные инфекции. Поэтому Национальная программа повышения качества хирургической помощи в США и Проект улучшения хирургической помощи сосредоточены на контроле факторов, связанных с периоперационными инфекциями, с целью снижения дополнительных затрат на здравоохранение при одновременном улучшении результатов лечения пациентов. Кроме того, говоря на тему антибактериальной терапии, нельзя обойти стороной такую глобальную проблему, как резистентность к антибиотикам, которая приобрела особое социально-экономическое значение. Согласно оценкам международных экспертов антимикробная резистентность является причиной более 700 тыс. смертельных случаев ежегодно и при сохранении темпов антибиотикорезистентности на том же уровне, что и в последние годы, предполагается, что к 2050 г. эта цифра может увеличиться до 10 млн человек в год [28].

## Заключение

На основании проведенного обзора литературы можно сделать ряд заключений. ПБД высокоэффективна при синдроме механической желтухи у данной когорты пациентов, но сопряжена с риском инфицирования желчи и осложненного течения в послеоперационном периоде. Данные обстоятельства должны учитываться при определении показаний к проведению ПБД, выбору способа декомпрессии, в случаях с применением стентирования следует уделять внимание и выбору материала.

ИОХВ остаются основным послеоперационным осложнением при панкреатодуоденальной резекции, изменение подхода к антибиотикопрофилактике на основе местной микрофлоры может привести к снижению частоты данного вида осложнений, сокращению длительности госпитализации, количеству осложнений, связанных с длительной антибактериальной терапией, снижению скорости распространения антибиотикорезистентности и уменьшения финансовых затрат учреждения на законченный случай

оказания медицинской помощи. Требуется исследование с определением четких алгоритмов в тактике ведения пациентов на до-, пери- и послеоперационном этапе панкреатодуоденальной резекции с целью определения чувствительности флоры и персонализированного подбора антибактериальной 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/Reference

- Amini N, Spolverato G, Kim Yu, Pawlik TM. Trends in hospital volume and failure to rescue for pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1581-92. DOI:10.1007/s11605-015-2800
- Glasgow RE, Mulvihill SJ. Hospital volume influences outcome in patients undergoing pancreatic resection for cancer. *West J Med*. 1996;165(5):294-300.
- Poruk KE, Lin JA, Cooper MA, et al. A novel, validated risk score to predict surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2016;18(11):893-9. DOI:10.1016/j.hpb.2016.07.011
- Morikane K. Epidemiology and risk factors associated with surgical site infection after different types of hepatobiliary and pancreatic surgery. *Surg Today*. 2017;47(10):1208-14. DOI:10.1007/s00595-017-1503-0
- Gouma DJ, Coelho JC, Fisher JD, et al. Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats. *Am J Surg*. 1986;151(4):476-9.
- Gouma DJ, Coelho JC, Schlegel JF, et al. The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats. *Arch Surg*. 1987;122(6):731-4.
- Gouma DJ, Roughneen PT, Kumar S, et al. Changes in nutritional status associated with obstructive jaundice and biliary drainage in rats. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(3):362-9.
- Roughneen PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, et al. Impaired specific cell-mediated immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. *J Surg Res*. 1986;41(2):113-25.
- Bemelmans MH, Gouma DJ, Greve JW, Buurman WA. Effect of antitumour necrosis factor treatment on circulating tumour necrosis factor levels and mortality after surgery in jaundiced mice. *Br J Surg*. 1993;80(8):1055-8.
- Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A metaanalysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939-50. DOI:10.1016/j.surg.2016.11.001
- Wu CH, Ho TW, Wu JM, et al. Preoperative biliary drainage associated with biliary stricture after pancreaticoduodenectomy: a population-based study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(6):308-18. DOI:10.1002/jhpb.559
- De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. *Dig Endosc*. 2018;30(6):777-84.
- Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2016;42(9):1278-85. DOI:10.1016/j.ejso.2016.05.001
- Müssle B, Hempel S, Kahlert C, et al. Prognostic Impact of Bacterobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2018;42(9):2951-62. DOI:10.1007/s00268-018-4546-5
- Ohgik, Sugiura T, Yamamoto Y, et al. Bacterobilia may trigger the development and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2016;160(3):725-30. DOI:10.1016/j.surg.2016.03.032
- Degrandi O, Buscail E, Martellotto S, et al. Perioperative antibiotherapy should replace prophylactic antibiotics in patients undergoing pancreaticoduodenectomy preceded by preoperative biliary drainage. *J Surg Oncol*. 2019;120(4):639-45. DOI:10.1002/jso.25622
- Hentzen JEKR, Smit MA, Bruins MJ, et al. Efficacy of Pre-Operative Antimicrobial Prophylaxis in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy: A Multi-Center Retrospective Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(6):608-13. DOI:10.1089/sur.2018.068
- Sugimachi K, Iguchi T, Mano Y, et al. Significance of bile culture surveillance for postoperative management of pancreaticoduodenectomy. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):232. DOI:10.1186/s12957-019-1773-7
- Windisch O, Frossard JL, Schiffer E, et al. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20(8):677-82. DOI:10.1089/sur.2019.088
- Cengiz TB, Jarrar A, Power C, et al. Antimicrobial Stewardship Reduces Surgical Site Infection Rate, as well as Number and Severity of Pancreatic Fistulae after Pancreatoduodenectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(3):212-7. DOI:10.1089/sur.2019.108
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13. DOI:10.1016/j.surg.2005.05.001
- Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;70(3):480-7. DOI:10.1016/j.gie.2009.01.038
- De Pastena M, Paiella S, Azzini AM, et al. Preoperative surveillance rectal swab is associated with an increased risk of infectious complications in pancreaticoduodenectomy and directs antimicrobial prophylaxis: an antibiotic stewardship strategy? *HPB (Oxford)*. 2018;20(6):555-62. DOI:10.1016/j.hpb.2017.12.002
- Fathi AH, Jackson T, Barati M, et al. Extended Perioperative Antibiotic Coverage in Conjunction with Intraoperative Bile Cultures Decreases Infectious Complications after Pancreatoduodenectomy. *HPB Surg*. 2016;2016:3031749. DOI:10.1155/2016/3031749
- ASHP therapeutic Guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999;56(18):1839-88.
- Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005;189(4):395-404. DOI:10.1016/j.amjsurg.2005.01.015
- Haga N, Ishida H, Ishiguro T, et al. A prospective randomized study to assess the optimal duration of intravenous antimicrobial prophylaxis in elective gastric cancer surgery. *Int Surg*. 2012;97(2):169-76. DOI:10.9738/CC91.1
- Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(1):52-83 [Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2020;17(1):52-83 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Неалкогольная жировая болезнь печени: от понимания факторов риска к поиску оптимальных схем терапии

Д.А. Теплюк<sup>✉1</sup>, А.А. Кайсина<sup>2</sup>, Ш.И. Ибрагимова<sup>1</sup>, А.А. Беставашвили<sup>1</sup>, И.О. Тинькова<sup>3</sup>, Е.Ю. Пашкова<sup>3</sup>, Д.А. Кайбуллаева<sup>2</sup>, А.В. Нерсесов<sup>2</sup>, Ч.С. Павлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из основных факторов риска смерти среди пациентов с заболеванием печени. На данный момент в арсенале современного клинициста есть лекарственные средства, влияющие в первую очередь на суррогатные маркеры НАЖБП. Однако ни один из этих препаратов не оказал значимого влияния на течение стеатогепатита и фиброгенез. Поиск наиболее актуальных программ модификации образа жизни по-прежнему стоит на первом месте комплексного лечения пациента. Представлен клинический случай динамического наблюдения коморбидного больного. Несмотря на комплексное лечение, добиться регресса заболевания не удалось. Терапия НАЖБП остается значимой проблемой. Необходимы поиск новых путей воздействия на течение НАЖБП и индивидуализация подходов к лечению.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, гепатопротекторы, лечение

**Для цитирования:** Теплюк Д.А., Кайсина А.А., Ибрагимова Ш.И., Беставашвили А.А., Тинькова И.О., Пашкова Е.Ю., Кайбуллаева Д.А., Нерсесов А.В., Павлов Ч.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: от понимания факторов риска к поиску оптимальных схем терапии. Consilium Medicum. 2023;25(5):325–332. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202272

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Non-alcoholic fatty liver disease: from understanding risk factors to finding optimal treatment regimens: A review

Daria A. Teplyuk<sup>✉1</sup>, Aliya A. Kaisina<sup>2</sup>, Shabnam I. Ibragimova<sup>1</sup>, Afina A. Bestavashvili<sup>1</sup>, Irina O. Tinkova<sup>3</sup>, Evgeniia Iu. Pashkova<sup>3</sup>, Jamilya A. Kaibullayeva<sup>2</sup>, Alexander V. Nersesov<sup>2</sup>, Chavdar S. Pavlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup>Botkin State Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now a major risk factor for death among patients with liver disease. Currently, drugs that primarily affect surrogate markers of NAFLD are available. However, none of these drugs showed a significant effect on the course of steatohepatitis and fibrogenesis. The search for the most relevant lifestyle modification programs is still a priority in comprehensive treatment. A clinical case of follow-up of a comorbid patient is presented. Despite comprehensive treatment, disease regression was not achieved. NAFLD therapy remains a relevant issue. Finding new ways to affect the NAFLD course and individualize treatment approaches is necessary.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity, hepatoprotective agents, treatment

**For citation:** Teplyuk DA, Kaisina AA, Ibragimova ShI, Bestavashvili AA, Tinkova IO, Pashkova Elu, Kaibullayeva JA, Nersesov AV, Pavlov ChS. Non-alcoholic fatty liver disease: from understanding risk factors to finding optimal treatment regimens: A review. Consilium Medicum. 2023;25(5):325–332. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202272

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Теплюк Дарья Андреевна** – ассистент каф. терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: teplyouk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7628-8851

**Кайсина Алия Абай кызы** – докторант каф. гастроэнтерологии НАО «КазНМУ им. им. С.Д. Асфендиярова». ORCID: 0009-0008-6250-1448

**Ибрагимова Шабнам Илдырым кызы** – аспирант каф. терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9509-2643

**Беставашвили Афина Автандиловна** – науч. сотр. Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7551-1268

**Тинькова Ирина Олеговна** – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-6960-1184

<sup>✉</sup>**Daria A. Teplyuk** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: teplyouk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7628-8851

**Aliya A. Kaisina** – Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID: 0009-0008-6250-1448

**Shabnam I. Ibragimova** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9509-2643

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

**Irina O. Tinkova** – Pathologist, Botkin State Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6960-1184

## Введение

Глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) стремительно растет. В настоящее время НАЖБП признана наиболее частым заболеванием печени, поражающим 1/4 населения мира [1], самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке и на Ближнем Востоке, за которыми следуют Азия, США и Европа [2]. Высокая распространенность НАЖБП может быть связана с современным образом жизни в развитых странах, который благоприятствует малоподвижному образу жизни и высококалорийной диете, что способствует ожирению и другим хроническим сопутствующим заболеваниям. Сложившаяся ситуация представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения по всему миру [3–6].

НАЖБП гистологически подразделяется на неалкогольную жировую дистрофию печени (НАЖДП) или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); первая определяется как наличие стеатоза печени  $\geq 5\%$  без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонирования гепатоцитов, во время как второй – наличие стеатоза печени  $\geq 5\%$ , связанного с воспалением и повреждением гепатоцитов, с фиброзом или без него [7]. Прогноз НАЖБП нельзя недооценивать. Известно, что подавляющее большинство пациентов с диагнозом «изолированная жировая дистрофия печени» (НАЖДП) при первичной биопсии имеют низкий риск развития более поздних стадий заболевания печени [8], однако недавнее проспективное когортное исследование со средним временем проведения 19,8 года показало, что у 16 и 9% пациентов с НАЖДП развились выраженный фиброз и терминальная стадия заболевания печени соответственно [9]. Также опровергнуто мнение о том, что гепатоцеллюлярная карцинома развивается только через стадию цирроза, выяснено, что гепатоканцерогенез также все чаще выявляется у пациентов с НАСГ без цирроза печени [10]. Что касается явно сложного механизма, вовлеченного в прогрессирование НАЖБП в НАСГ/гепатоцеллюлярную карциному, медиаторы воспаления, происходящие из различных тканей, могут играть центральную роль в каскаде воспаления, фиброза и, наконец, развития опухоли [11]. Считается, что метаболическая дисфункция может быть тесно связана с этими видами воспалительных изменений. Выявлено, что у пациентов с НАЖБП, имеющих стадию продвинутого фиброза, совокупная заболеваемость внепеченочными злокачественными новообразованиями выше, чем у пациентов с циррозом [12].

Сообщалось, что пациенты с НАЖБП относятся к группе наибольшего риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Систематический обзор и метаанализ показали, что НАЖБП (диагностированная на основании либо повышения уровня ферментов печени в сыворотке крови, либо результатов ультразвукового исследования – УЗИ) связана с примерно двукратным увеличением риска возникновения СД 2 и метаболического синдрома в среднем за 5 лет [13]. В другом метаанализе сообщалось, что метаболические сопутствующие заболевания часто ассоциировались с НАЖБП, включая ожирение (51,34%), СД 2 (22,51%), дис-

липидемию (69,16%), артериальную гипертензию (39,34%) и метаболический синдром (42,54%) [14].

Другое исследование показало, что почти все пациенты с СД 2 имеют НАСГ независимо от уровня ферментов печени, что позволяет предположить, что стеатогепатит может быть единственным признаком поражения печени у пациентов с СД 2 [15]. Поскольку общей патофизиологической аномалией, лежащей в основе ожирения, СД 2 и метаболического синдрома, является резистентность к инсулину, НАЖБП рассматривается как один из фенотипов патофизиологических состояний, связанных с инсулинорезистентностью (ИР).

В дополнение к сообщениям о повышенной частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у резистентных к инсулину пациентов с предиабетом или нормальной толерантностью к глюкозе в исследованиях отмечалось, что НАЖБП сама по себе тесно связана с повышенным риском ССЗ [16–18]. Кроме того, известно, что сосуществующие НАЖБП и СД 2 ассоциированы с повышенным риском развития хронических макрососудистых и микрососудистых осложнений посредством нескольких механизмов, таких как повышенная ИР, дислипидемия, повышенная регуляция провоспалительных цитокинов, дисбактериоз и изменения гемостатико-фибринолитических факторов [19]. Исходя из изложенного, НАЖБП по-прежнему рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома с точки зрения риска ССЗ.

В современных представлениях о заболевании НАЖБП считается наиболее быстро растущим фактором смертности и заболеваемости печени, однако многие отчеты и фактические данные показывают, что НАЖБП все еще остается недостаточно распознанным и недостаточно диагностируемым состоянием как в первичном, так и во вторичном звене медицинской помощи [20, 21]. Эти данные указывают на необходимость лучшей стратификации риска, ранней диагностики и лечения НАЖБП для того, чтобы уменьшить краткосрочное и долгосрочное бремя этого заболевания для общественного здравоохранения. В настоящее время не существует утвержденных фармакологических методов лечения НАЖБП или стеатогепатита [20].

## Новая концепция определения

Основываясь на том факте, что НАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени, включая вирусный гепатит и аутоиммунные заболевания, выражение «неалкогольный» неточно отражает патогенез этого гетерогенного заболевания печени. В 2020 г. эксперты пришли к единому мнению, что «жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией, или МАЖБП», может быть более подходящим и исчерпывающим определением [22]. Критерием для диагностики МАЖБП являются: признаки стеатоза печени (выявляемые с помощью визуализации, биомаркеров крови или гистологии печени), связанные с одним или несколькими из следующих признаков: избыточная масса тела/ожирение, СД 2, признаки метаболической дисрегуляции [23].

**Пашкова Евгения Юрьевна** – канд. мед. наук, зав. эндокринологическим отд-нием №59 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-1949-914X

**Кайбуллаева Джамиля Ахтановна** – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии НАО «КазНМУ им. им. С.Д. Асфендиярова». ORCID: 0000-0002-0783-4441

**Нересов Александр Витальевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии НАО «КазНМУ им. им. С.Д. Асфендиярова». ORCID: 0000-0002-8601-3966

**Павлов Чавдар Савов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5031-9798

**Evgeniia Iu. Pashkova** – Cand. Sci. (Med.), Botkin State Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-1949-914X

**Jamilya A. Kaibullayeva** – Cand. Sci. (Med.), Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID: 0000-0002-0783-4441

**Alexander V. Neresov** – D. Sci. (Med.), Prof., Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID: 0000-0002-8601-3966

**Chavdar S. Pavlov** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-5031-9798



## Патофизиология МАЖБП

Чтобы резюмировать сложность патогенеза МАЖБП, недавно создана «теория множественных ударов», согласно которой множественные синергетически действующие факторы вовлечены в заболеваемость и прогрессирование болезни печени. Эти факторы включают генетическую предрасположенность, диетические факторы, измененную микробиоту кишечника и индуцированные резистентностью к инсулину изменения в производстве и секреции адипокинов, митохондриальную дисфункцию и стресс эндоплазматического ретикулума. Недавно выявлена роль микробиоты кишечника в патофизиологии многих заболеваний. Что касается МАЖБП, эксперименты с использованием трансплантатов кишечной микробиоты на стерильных моделях животных показали, что развитие жировой болезни печени определяется кишечной проницаемостью и микробиотой кишечника. Тяжесть МАЖБП связана с дисбактериозом и потерей метаболических функций комменсальных бактерий [24–26].

МАЖБП тесно взаимосвязана с ожирением и резистентностью к инсулину, в основном из-за токсических эффектов, вызываемых избытком липидов в ткани печени. Патофизиология липотоксичности печени вращается вокруг трех основных моментов: слабовыраженное воспаление, аутоиммунитет и окислительный стресс. Это происходит, когда способность печени хранить или экспортировать липиды превышает потребление жирных кислот (из периферических тканей или *de novo*).

Дисбаланс кишечной микробиоты, как уже сказано, приводит к воспалению; этот процесс активирует клетки Купфера и вызывает привлечение других лейкоцитов в ткань, инициируя каскад провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов, которые провоцируют аутоиммунитет. Звездчатые клетки также активируются цитокинами и инициируют перепроизводство внеклеточного матрикса, что, следовательно, поддерживает прогрессирующий фиброз [27]. Если описанные фиброзные и воспалительные процессы не корректируются, стеатоз может быстро прогрессировать в метаболический стеатогепатит.

## Скрининг МАЖБП у пациентов с высокими рисками

Патогенетическая связь МАЖБП распространяется не только на распространенные метаболические заболевания, включая СД 2, атеросклероз и ССЗ, но и на заболевания, часто не связанные интуитивно с метаболическими дисбалансами, обнаруживаемыми у таких пациентов. Пациентам с МАЖБП следует проводить обширный междисциплинарный скрининг, включая скрининг на ССЗ, хроническую болезнь почек, обструктивное апноэ сна, гипотиреоз, остеопороз, синдром поликистозных яичников, мочекаменную болезнь и пародонтит.

Скрининг и диагностика МАЖБП представляют собой многоэтапный процесс. Все пациенты с высоким риском (т.е. пациенты с ожирением, и/или метаболическим синдромом, или СД 2) могут быть быстро обследованы для исключения НАЖДП/НАСГ и фиброза. Учитывая растущую заболеваемость МАЖБП и присущие биопсии печени ограничения, предлагается предпочтительно неинвазивный подход.

Наиболее проверенными шкалами для оценки стеатоза являются индекс ожирения печени (fatty liver index – FLI) и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score), которые оцениваются на основе общедоступных клинических и лабораторных данных. Ранее они коррелировали с содержанием жира в печени и могут помочь в отборе пациентов для обычного УЗИ, которое в настоящее время является рекомендуемым методом для выявления стеатоза согласно руководствам. Внешняя валидность данных тестов подтверждена в общей популяции и у лиц с

ожирением 3-й степени, они позволяют с различной степенью точности прогнозировать исходы и смертность, связанные с метаболическими, печеночными и сердечно-сосудистыми проявлениями. Эти показатели связаны с ИР и позволяют надежно прогнозировать наличие стеатоза, но не его тяжесть [28]. Другим методом лучевой диагностики стеатоза является контролируемый параметр затухания (controlled attenuation parameter – CAP), однако он не позволяет четко определить гистологическую степень и его эффективность никогда не сравнивали с результатами протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Кроме того, результаты исследований этого метода в сравнении с УЗИ неоднозначны. Таким образом, для оценки эффективности этого метода необходимы дополнительные данные [29].

Несмотря на ограничения биопсии печени, мы подчеркиваем, что это метод «золотого стандарта» для оценки НАСГ и фиброза и его можно рассматривать в отдельных случаях, например при подозрении на другие заболевания печени.

## Терапия НАЖБП

Основные терапевтические подходы к пациентам с НАЖБП должны заключаться в изменении образа жизни и раннем подходе к медикаментозному лечению для воздействия на внепеченочные проявления.

### 1.1. Модификация образа жизни

В настоящее время нет конкретного препарата для терапии НАЖБП; однако широко распространено мнение, что снижение массы тела является наиболее важным вмешательством при ожирении и НАЖБП [30–32]. Полезным считается комбинированное лечение, а именно изменение образа жизни, увеличение физической активности и отказ от курения/алкоголя [33, 34]. В последние годы в международных руководствах настоятельно рекомендуется снижение массы тела на 7–10% за счет здорового структурированного питания и физической активности [35, 36]. Выявлено, что упражнения, даже без потери массы тела, эффективны для уменьшения стеатоза печени [36].

При этом неоспорим тот факт, что эффективность мероприятий по похудению зависит от многочисленных факторов, в том числе и человеческих. В последние десятилетия все больше привлекает внимание ученых гипоксическое воздействие как альтернативная стратегия борьбы с ожирением.

Одним из ключевых пусковых механизмов для адаптивных реакций на прерывистую гипоксию является индукция активных форм кислорода (АФК), которые участвуют в передаче клеточных сигналов во время роста клеток или восстановления тканей. Более того, воздействие АФК индуцирует экспрессию определенных генов, продукты которых способствуют защите от клеточного стресса [37, 38]. Индукция АФК происходит в начальный период реоксигенации – при переключении газовой смеси с гипоксической на нормоксическую. Этот эффект связан с увеличением антиоксидантной способности (ферментативной и неферментативной) как у животных, так и у людей [39].

В клинической практике интервальная гипоксия (ИГ) нашла свое место как один из видов нефармакологической терапии сердечно-сосудистых [40] и нейродегенеративных заболеваний [41, 42], а также у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [43].

Ряд исследований показывает эффективность ИГ как стратегии, направленной на улучшение метаболической активности. В экспериментальной работе L. Qin и соавт. [44] на модели диет-индуцированного ожирения мышей выявлено, что сеансы ИГ приводят к снижению массы тела, уровня глюкозы, общего холестерина, количества жировых включений в гепатоцитах, к повышению уровня лептина, инсулина и эритропоэтина в сыворотке крови.

Наблюдая пользу и положительное влияние адаптивных реакций в ответ на гипоксию, ученые исследовали различные

режимы гипоксических тренировок. Наиболее перспективным представляется метод интервальных гипоксических-гипероксических тренировок (ИГГТ), где периоды нормоксии (дыхание атмосферным воздухом) заменяются дыханием гипероксичной смесью, содержащей 30–35% кислорода [45]. По мнению некоторых исследователей, последовательная смена гипоксических и гипероксических (вместо нормоксических) стимулов во время ИГГТ позволяет усилить сигнал, индуцированный АФК, без усиления гипоксии. Это приводит к значительному увеличению синтеза защитных внутриклеточных белковых молекул, в основном с антиоксидантной функцией (ферменты антиоксидантной защиты, железосвязывающие белки, белки теплового шока) [46].

ИГГТ как один из вариантов применения технологии адаптации к периодической гипоксии в последние годы активно применяются в лечении и комплексной реабилитации различных категорий пациентов.

Так, в плацебо-контролируемых клинических исследованиях изучалось влияние ИГГТ на течение ишемической болезни сердца у 46 пациентов [47], которое оказалось положительным: через месяц после проведения эксперимента в группе пациентов с ИГГТ по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение толерантности к физическим нагрузкам, снижение систолического и диастолического артериального давления (АД), увеличение фракции выброса левого желудочка, снижение гликемии. В работе 2018 г. [48] команда ученых выявила, что ИГГТ безопасны и хорошо переносятся у пожилых пациентов, коморбидных по сердечной патологии. D. Tuter и соавт. использовали ИГГТ с целью предотвращения периоперационных осложнений при стентировании коронарных сосудов [49]. Результаты показали, что у пациентов в группе ИГГТ повреждение миокарда, оцениваемое по динамике тропонина I в послеоперационном периоде, оказалось меньше, также наблюдалась более низкая степень накопления лактата в сыворотке крови по сравнению с группой контроля.

Таким образом, гипоксическое-гипероксическое воздействие представляется перспективной альтернативой немедикаментозной терапии. Тем не менее влияние ИГГТ на течение НАЖБП остается малоизученным и требует дальнейших исследований.

## 1.2. Медикаментозная терапия НАЖБП

Предложены некоторые медикаментозные средства с целью остановки развития и прогрессирования НАСГ, хотя ни одно из них не зарегистрировано в качестве специальной терапии НАЖБП.

1.2.1. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), богатые фосфатидилхолином, активно применяются в лечении жировой болезни печени. Механизм действия ЭФЛ широко изучается *in vitro* и *in vivo*, демонстрируя регресс стеатоза как в доклинических [50, 51], так и в клинических исследованиях. Недавние рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы показали снижение стеатоза [52, 53]. Большое обсервационное исследование показало аналогичный эффект в реальных условиях [54].

1.2.2. Пиоглитазон улучшает ИР и усиливает метаболизм глюкозы и липидов у диабетиков [55]. В нескольких исследованиях PIVENS (пиоглитазон против витамина Е против плацебо для недиабетиков с НАСГ) сравнивали низкие дозы пиоглитазона, витамина Е и плацебо, показывая, что пиоглитазон может улучшать ферменты печени, стеатоз печени и лобулярное воспаление, хотя не отмечено влияния пиоглитазона на фиброз печени [56–59]. Исследования также показали, что помимо терапевтических эффектов существуют побочные эффекты, в том числе значительное увеличение массы тела и отек нижних конечностей [60]. Несмотря на некоторые опасения по поводу безопасности и переносимости, Европейская ассоциация по исследованию печени в настоящее время рекомендует пиоглитазон в некоторых

Основной терапевтический эффект фосфолипидов зависит от содержания в препарате фосфатидилхолина, молекула которого имеет неполярную (две жирнокислотные группы) и полярную (фосфорилхолин) части. Именно такое строение обуславливает поверхностно-активные свойства фосфатидилхолина. Препарат Эссенциале® форте Н (пероральная форма) содержит 76% фосфатидилхолина, полученного из соевых бобов. Препарат не содержит витаминов, что позволяет проводить терапию в течение длительного времени.

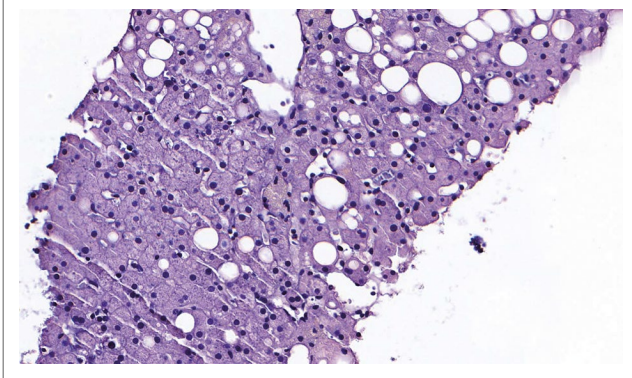
случаях НАЖБП и диабета [35]. Метаанализ показал, что пиоглитазон значительно чаще вызывает нежелательные явления по сравнению с плацебо у предиабетиков или диабетиков с НАЖБП [59]. По сравнению с плацебо пиоглитазон вызывал отчетливые побочные эффекты, такие как гипогликемия, хронический отек нижних конечностей, атипичная боль в груди или эпигастралгия, боль в спине/суставах. Между тем между пиоглитазоном и плацебо не обнаружено заметной разницы в риске нежелательных явлений.

1.2.3. Витамин Е может снижать окислительный стресс, который имеет решающее значение для прогрессирования НАСГ, таким образом, витамин Е в настоящее время рекомендуется в качестве потенциальной терапии в некоторых случаях НАСГ [61]. Несколько клинических исследований показало, что витамин Е улучшает функцию печени и снижает окислительный стресс, не вызывая при этом значительного влияния на гистологию [62]. Одно исследование, в котором сравнивали пиоглитазон в сочетании с витамином Е и только витамин Е, показало, что уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке снизились в обеих группах, при этом заметное гистологическое улучшение обнаружено только в группе комбинации, эти же данные подтверждены рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, проведенным в 2010–2016 гг. [63, 64]. Следует принимать во внимание возможные побочные эффекты витамина Е, которые в основном включают более высокий риск кровотечения и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Витамин Е в монотерапии по сравнению с плацебо не показал улучшения стеатоза, воспаления, баллонирования и/или фиброза. Кроме того, 4 человека умерли во время исследования от сердечно-сосудистых осложнений, в том числе по 2 человека – в группе, получавшей только витамин Е и в группе его комбинации соответственно. В целом пероральный прием витамина Е хорошо переносился, серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

1.2.4. За последние годы накоплено немало данных по изучению действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) на стеатоз и фиброз печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2 [65–68]. Препараты этой группы способствуют снижению массы тела, что является неотъемлемой частью лечения НАЖБП. Эффект реализуется через активацию рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе и подавление аппетита, а также повышение чувства насыщения (замедление перистальтики желудка). Помимо преимуществ в контроле метаболических нарушений, арГПП-1 могут непосредственно оказывать воздействие на печень посредством активации рецепторов ГПП-1 в гепатоцитах, что приводит к регуляции экспрессии генов, связанных с ИР и метаболизмом липидов, и подавлению окислительного стресса в клетках печени. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие клинически значимые противовоспалительные и антиоксидантные эффекты рецепторов ГПП-1 [69].

Обмен ГПП-1 тесно связан с различными адипокинами, одним из которых является адипонектин. Этот гормон привлекает особый интерес ввиду его избирательной продукции жировой тканью и может рассматриваться как кандидат на

**Рис. 1. Окраска гематоксилином и эозином.** Дольково-трабекулярное строение печени сохранено. Центральные вены не расширены.



специфический биомаркер висцерального ожирения, сопровождающего СД 2 и НАЖБП [70, 71]. Уровень ГПП-1 прямо пропорционально связан с адипонектином [72, 73] и усиливает его экспрессию [74]. Кроме того, как в доклинических, так и в клинических исследованиях использование агПП-1 способствовало повышению уровня адипонектина и предотвращало развитие и прогрессирование НАЖБП [75, 76].

1.2.5. Снижая реабсорбцию глюкозы в почках, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) увеличивают глюкозурию, что способствует возрастанию осмотического диуреза и увеличению объема мочи. Вследствие этого улучшается контроль гликемии, возникают дополнительные положительные эффекты, такие как потеря массы тела и снижение АД [77]. Такие свойства дают возможность использовать препараты данной группы не только в лечении СД 2, но и в уменьшении выраженности стеатоза печени при НАЖБП [78–80], а также помогают снизить воспалительные процессы [81, 82] и выраженность фиброза печени [83]. Ингибиторы НГЛТ-2 повышают уровень адипонектина в плазме у пациентов СД 2. При этом прирост адипонектина являлся более значительным у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <30 кг/м<sup>2</sup> [84].

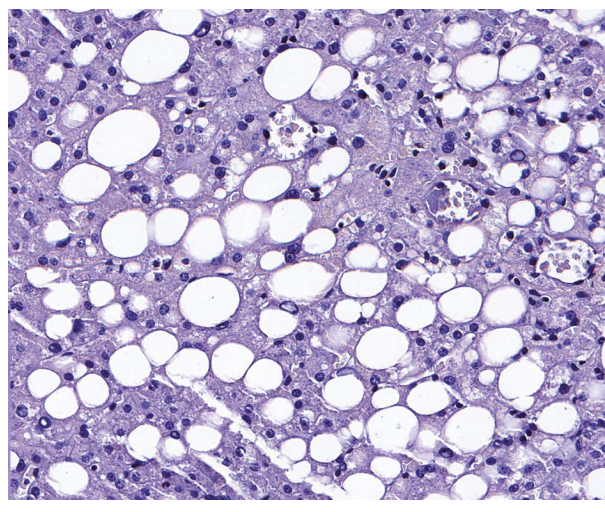
1.2.6. Как сказано выше, коррекция микробиома может существенно влиять на течение НАЖБП. В настоящее время ученые активно разрабатывают микробиологические препараты. В нескольких клинических исследованиях уже продемонстрировано положительное влияние пробиотиков на течение воспалительных процессов при НАЖБП [85–88]. Исследованы различные штаммы бактерий и их сочетаний [89–92], однако оптимальный комплекс не определен. Кроме того, немаловажную роль играет микробный пейзаж кишечника. При НАЖБП наблюдается снижение грамотрицательных бактерий [93], в том числе *Fusobacteriaphylum* [94], и увеличивается доля грамположительных бактерий [40]: семейство *Prevotellaceae* [25] и *Enterobacteriaceae*, роды *Bacteroides*, *Ruminococcus* и *Shigella* [25, 95]. При прогрессирующем фиброзе (F3–F4) – *Bacteroides vulgatus* и *Escherichia coli* [93].

### Клинический случай

Пациентка С., 51 год, поступила в плановом порядке для обследования и лечения в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в июле 2022 г. с жалобами на периодически возникающие неприятные ощущения в правом подреберье тянущего характера, тошноту, не всегда связанные с погрешностями в диете, нарушение стула со склонностью к диарее, общую слабость, одышку, быструю утомляемость при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что с 16 лет страдает ожирением, в течение 8 лет – СД 2, осложнившимся диабетической полинейропатией, ретинопатией, макроангиопатией, нефропатией. С 2004 г. страдает артериальной гипертензией, максимальное АД – 210/120 мм рт. ст., адаптирована к АД

**Рис. 2. Окраска гематоксилином и эозином.** Портальные тракты не расширены, с мелкоочаговыми лимфоплазмочитарными инфильтратами, выходящие за пределы пограничной пластинки с единичными сегментоядерными нейтрофилами. Гепатоциты разнокалиберные с преобладанием средних размеров, встречаются крупные с картиной белковой дистрофии и наличием телец Каунсильмена. Очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (не более 15% клеток). Гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы.



130/90 мм рт. ст. Наследственность отягощена по линии матери – СД 2. Не курит, алкоголь не употребляет. Терапии привержена частично.

Постоянно принимает метформин 1700 мг/сут, биспролол 7,5 мг/сут, лизиноприл 20 мг/сут, нифедипин 60 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, базальный инсулин гларгин + ликсисенадид 48 ЕД подкожно.

В мае 2022 г. проходила стационарное лечение в ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в отделении эндокринологии по поводу гипергликемии до 12 ммоль/л. В ходе дообследования выявлено повышение уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы – до 46 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – до 37 ЕД/л, АЛТ – 64 ЕД/л, по данным УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия, субъективные признаки жирового гепатоза. Последняя госпитализация в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» – в мае–июне 2022 г., отмечалась дислипидемия IIb [общий холестерин 7,06 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,84 ммоль/л, триглицериды – 2,34 ммоль/л], скорректирована приемом статинов, выполнена биопсия печени (рис. 1, 2): хронический перипортальный и лобулярный гепатит, средняя активность. METAVIR A2F0. Индекс стеатоза 1.

**Объективно при поступлении:** сознание ясное, состояние удовлетворительное. ИМТ 39,4 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 105 см. Дыхание везикулярное, шумы не выслушиваются, частота дыхания 17 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 70 уд/мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Живот симметричный, округлый, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Болезненности при пальпации живота и симптомов раздражения брюшины нет. По причине чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки печень, селезенка не пальпируются. Стул без патологических изменений. Мочевыделение не нарушено, моча соломенно-желтого цвета, стул со склонностью к диарее.

**Результаты лабораторных анализов:** динамика лабораторных показателей на рис. 3.

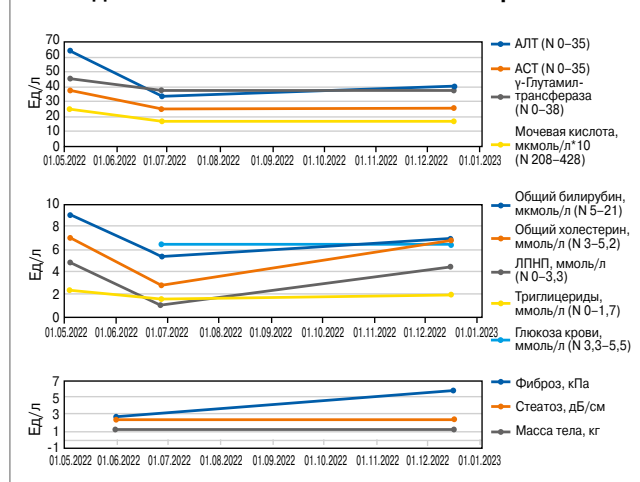
### Результаты инструментальных обследований, период госпитализации

**УЗИ органов брюшной полости:** гепатомегалия. Размеры правой доли: косой вертикальный – 158 мм (норма до

Таблица 1. Данные эластометрии

Показатель	31.05.2022	16.12.2022
Фиброз, кПа	2,69	5,73
Стеатоз, дБ/см	2,54	2,48
Масса тела, кг	106	109

Рис. 3. Динамика биохимических показателей крови



150 мм), сагиттальный – 124 мм (норма до 125 мм). Размеры левой доли кранио-каудальный – 98 мм (норма до 100 мм), сагиттальный – 76 мм (норма до 60 мм). Печень с четкими ровными контурами, повышенной эхогенности, с погашением УЗ-сигнала по глубине, однородная, текстура мелкозернистая (табл. 1).

### Диагноз

Основной: метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени: стеатогепатит минимальной степени активности, стадия F0 (5,73 кПа), S2 (2,48 дБ) по данным эластометрии, морфологически A2F0 по METAVIR, индекс стеатоза 1.

СД 2. Целевой уровень  $HbA_{1c} < 7,0\%$ .

Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Дислипидемия 2б.

Осложнения: диабетическая макроангиопатия: нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Диабетическая микроангиопатия: непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия. Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорной формы, симметричного типа.

Фоновое заболевание: экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени (ИМТ – 39,4 кг/м<sup>2</sup>).

Проводимое медикаментозное лечение направлено на профилактику прогрессирования заболевания печени, регрессирование стеатоза, стеатогепатита и фиброза; снижение кардиометаболических факторов риска. Назначенные препараты: бисопролол 7,5 мг/сут, ЭФЛ по 2 капсулы 3 раза в сутки 1 мес, метформин 850 мг 2 таблетки на ночь; лизиноприл 10 мг 2 раза в день; нифедипин 30 мг 2 раза в день; аторвастатин 20 мг; гидрокортизон 5 мг; холекальциферол 4000 МЕ; базальный инсулин гларгин + ликсисенатид 48 ЕД подкожно; дапаглифлозин 10 мг в день.

Рекомендована модификация образа жизни.

Пациентке к ранее принимаемой терапии добавлен дапаглифлозин в дозировке 10 мг в день, на фоне чего отмечается положительная динамика снижения трансaminaз, глюкозы. Однако при более длительном наблюдении положительной динамики по регрессу стеатоза печени не отмечается. Необходим поиск новых подходов к лечению НАЖБП. Ввиду сложности заболевания и необходимости

решения более чем одной проблемы в патогенезе НАЖБП поиск эффективного лечения НАЖБП является и будет являться одной из самых больших проблем в области гепатологии. Кроме изменения образа жизни, необходимо найти полезную комбинацию, которая может воздействовать на все звенья патогенеза данного заболевания.

Таким образом, несмотря на комплексное лечение, согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с СД 2 и НАЖБП эффективность лекарственной терапии не позволяет полностью справиться с жировой дегенерацией печени. Большинство пациентов с НАЖБП имеют сочетанную патологию, что не всегда позволяет назначить полноценный комплекс физических упражнений. Для индивидуализации подбора терапии необходима разработка новых препаратов с комплексным воздействием на липидный обмен и состав микробиоты.

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

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

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

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

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

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

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

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

### Литература/References

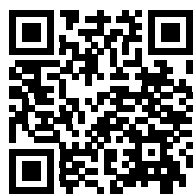
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:851-61. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- Valencia-Rodríguez A, Vera-Barajas A, Chávez-Tapia NC, et al. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020;19:227-9. DOI:10.1016/j.aohp.2020.04.001
- López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol.* 2014;13:166-78. DOI:10.1016/s1665-2681(19)30879-8
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:8263-76. DOI:10.3748/wjg.v23.i47.8263
- Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med.* 2018;18:245-50. DOI:10.7861/clinmedicine.18-3-245
- Mendez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:65-72. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30340-X
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69:2672-82. DOI:10.1002/hep.30251
- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:837-58. DOI:10.1016/j.cgh.2012.03.011
- Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun.* 2018;2:199-210. DOI:10.1002/hep4.1134

10. Leung C, Yeoh SW, Patrick D, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1189-96. DOI:10.3748/wjg.v21.i4.1189
11. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52:1836-46. DOI:10.1002/hep.24001
12. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology.* 2018;155:443-57.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.034
13. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:936-44. DOI:10.1111/jgh.13264
14. 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;64:73-84. DOI:10.1002/hep.28431
15. Masarone M, Rosato V, Aglitti A, et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS One.* 2017;12:1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0178473
16. Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61 Suppl. 1:S9-18. DOI:10.1016/s0168-8227(03)00122-0
17. Sasso FC, Pafundi PC, Marfella R, et al. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: The prospective AIRE Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:1-13. DOI:10.1186/s12933-019-0826-0
18. Stols-Gonçalves D, Hovingh GK, Nieuwdorp M, Holleboom AG. NAFLD and Atherosclerosis: Two Sides of the Same Dysmetabolic Coin? *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30:891-902. DOI:10.1016/j.tem.2019.08.008
19. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:99-114. DOI:10.1038/nrendo.2017.173
20. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2018;16:1-11. DOI:10.1186/s12916-018-1103-x
21. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients.* 2020;12:1-28. DOI:10.3390/nu12072097
22. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158:1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
23. 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;73:202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
24. Nseir W, Artul S, Nasrallah N, Mahamid M. The association between primary bacteremia of presumed gastrointestinal origin and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2016;48:343-4. DOI:10.1016/j.dld.2015.10.004
25. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63:764-75. DOI:10.1002/hep.28356
26. Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, Vitetta L. Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2018;9:1-11. DOI:10.3389/fmicb.2018.00061
27. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, et al. New aspects of lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci.* 2018;19. DOI:10.3390/ijms19072034
28. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1209-22. DOI:10.1111/apt.12963
29. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
30. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* 2019;95:314-22. DOI:10.1136/postgradmedj-2018-136316
31. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol.* 2017;67(4):862-73.
32. Hydes TJ, Summers N, Brown E, et al. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2020;37(11):1793-806.
33. Zhang C, Yang M. Current options and future directions for NAFLD and NASH treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22. DOI:10.3390/ijms22147571
34. Trauner M, Fuchs CD. Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease. *Gut.* 2022;71:194-209. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324305
35. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts.* 2016;9:65-90. DOI:10.1159/000443344
36. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Clin Sci.* 2015;129:1097-105. DOI:10.1042/CS20150308
37. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MPW. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: A systematic review of crossover trials. *Extrem Physiol Med.* 2015;4. DOI:10.1186/s13728-014-0021-6
38. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J.* 2012;31:2448-60. DOI:10.1038/emboj.2012.125
39. Arkhipenko YV, Sazonova TG, Zhukova AG. Adaptation to periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver, and brain. *Bull Exp Biol Med.* 2005;140:278-81. DOI:10.1007/s10517-005-0466-0
40. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS. Cardioprotection by Intermittent Hypoxia Conditioning: Evidence, Mechanisms and Therapeutic Potential. *Anal. Standar Pelayanan Minimal Pada Instal. Rawat Jalan di RSUD Kota Semarang.* 2015;3:103-11.
41. Burtcher J, Maglione V, Di Pardo A, et al. Rationale for hypoxic and chemical conditioning in Huntington's disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1-22. DOI:10.3390/ijms22020582
42. Burtcher J, Syed MMK, Lashuel HA, Millet GP. Hypoxia Conditioning as a Promising Therapeutic Target in Parkinson's Disease? *Mov Disord.* 2021;36:857-61. DOI:10.1002/mds.28544
43. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Brooks D, et al. Effects training in hypoxia on cardiometabolic parameters in obese people: A systematic review of randomized controlled trial. *Aten Primaria.* 2019;51:397-405. DOI:10.1016/j.aprim.2018.03.011
44. Qin L, Xiang Y, Song Z, et al. Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice. *Regul Pept.* 2010;165:168-73. DOI:10.1016/j.regpep.2010.07.163
45. Sazonova TG, Stryapko NV, Arkhipenko YV. Addition of Hyperoxic Component to Adaptation to Hypoxia Prevents Impairments Induced by Low Doses of Toxicants (Free Radical Oxidation and Proteins of HSP Family). *Bull Exp Biol Med.* 2016;160:304-7. DOI:10.1007/s10517-016-3157-0
46. He F, Ru X, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1-23. DOI:10.3390/ijms21134777
47. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, et al. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clin Cardiol.* 2017;40:370-6. DOI:10.1002/clc.22670
48. Dudnik E, Zagaynaya E, Glazachev OS, Susta D. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: A randomized controlled trial. *High Alt Med Biol.* 2018;19:339-43. DOI:10.1089/ham.2018.0014
49. Tuter DS, Kopylov PY, Syrkin AL, et al. Intermittent systemic hypoxic-hyperoxic training for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: First results from a single-centre, randomised controlled trial. *Open Hear.* 2018;5:1-8. DOI:10.1136/openhrt-2018-000891
50. Buang Y, Wang YM, Cha JY, et al. Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid. *Nutrition.* 2005;21:867-73. DOI:10.1016/j.nut.2004.11.019
51. Lee HS, Nam Y, Chung YH, et al. Beneficial effects of phosphatidylcholine on high-fat diet-induced obesity, hyperlipidemia and fatty liver in mice. *Life Sci.* 2014;118:7-14. DOI:10.1016/j.lfs.2014.09.027
52. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdziak M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: A scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:105-17. DOI:10.2147/CEG.S96362
53. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8:5235-49. DOI:10.12998/wjcc.v8.i21.5235
54. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7:1-10. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000341
55. Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, et al. Trends in pioglitazone use among U.S. adults with type 2 diabetes and suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Investig. Drugs.* 2020;29:205-8. DOI:10.1080/13543784.2020.1704731
56. Corey KE, Wilson LA, Altinbas A, et al. Relationship between resolution of non-alcoholic steatohepatitis and changes in lipoprotein sub-fractions: a post-hoc analysis of the PIVENS trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1205-13. DOI:10.1111/apt.15216
57. Gawrieh S, Wilson LA, Yates KP, et al. Relationship of ELF and PIIINP With Liver Histology and Response to Vitamin E or Pioglitazone in the PIVENS Trial. *Hepatol Commun.* 2021;5:786-97. DOI:10.1002/hep4.1680
58. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology.* 2019;70:522-31. DOI:10.1002/hep.30418
59. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:1-12. DOI:10.3389/fendo.2021.615409
60. Ratziv V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for Nonalcoholic Steatohepatitis: One-Year Results of the Randomized Placebo-Controlled Fatty Liver Improvement With Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008;135:100-10. DOI:10.1053/j.gastro.2008.03.078
61. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005-23. DOI:10.1002/hep.25762

62. Gurka MJ, Mack JA, Chi X, DeBoer MD. Use of metabolic syndrome severity to assess treatment with vitamin E and pioglitazone for non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:249-56. DOI:10.1111/jgh.15131
63. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2019;42:1481-8. DOI:10.2337/dc19-0167
64. Singh S, Osna NA, Kharbada KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6549-70. DOI:10.3748/wjg.v23.i36.6549
65. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
66. Gastaldelli A, Repetto E, Guja C, et al. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):393-403. DOI:10.1111/dom.13907
67. Liu L, Yan H, Xia M, et al. Efficacy of exenatide and insulin glargine on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(5):e3292. DOI:10.1002/dmrr.3292
68. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites.* 2021;11(2):73. DOI:10.3390/metabo11020073
69. Bray JH, Foster-Davies H, Salem A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(8):1806-22. DOI:10.1111/dom.14399
70. Vašura A, Blaho M, Dítě P, et al. Adiponektin u nemocných s metabolickým syndromem a chorobami jater, žlučových cest a pankreatu [Adiponectin in patients with metabolic syndrome and diseases of the liver, bile ducts and pancreas (in Polish)]. *Vnitř Lek.* 2018;63(12):945-4.
71. Tas E, Bai S, Ou X, et al. Fibroblast Growth Factor-21 to Adiponectin Ratio: A Potential Biomarker to Monitor Liver Fat in Children With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:554. DOI:10.3389/fendo.2020.00654
72. Chellali S, Boudiba A, Griene L, Koceir EA. Interactions incrétines-adipocytokines chez le sujet diabétique de type 2 avec ou sans stéatose hépatique non alcoolique : intérêt du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) comme biomarqueur modulateur [Incretins-adipocytokines interactions in type 2 diabetic subjects with or without non-alcoholic fatty liver disease: interest of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) as a modulating biomarker (in French)]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2019;77(3):261-71. DOI:10.1684/abc.2019.1436
73. de Carvalho CP, Marin DM, de Souza AL, et al. GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism. *Obes Surg.* 2009;19(3):313-20. DOI:10.1007/s11695-008-9678-5
74. Xiong X, Lu W, Qin X, et al. Downregulation of the GLP-1/CREB/adiponectin pathway is partially responsible for diabetes-induced dysregulated vascular tone and VSMC dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110218. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110218
75. Patel V, Joharapurkar A, Kshirsagar S, et al. Coagonist of GLP-1 and Glucagon Receptor Ameliorates Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2018;16(1):35-43. DOI:10.2174/1871525716666180118152158
76. Simental-Mendía LE, Sánchez-García A, Linden-Torres E, Simental-Mendía M. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on adiponectin concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(11):4140-9. DOI:10.1111/bcp.14855
77. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(10):556-77. DOI:10.1038/s41574-020-0392-2
78. Phruksotsai S, Pinyopornpanish K, Euathrongchit J, et al. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:2952-9. DOI:10.1111/jgh.15580
79. Ghosh A, Dutta K, Bhatt SP, et al. Dapagliflozin Improves Body Fat Patterning, and Hepatic and Pancreatic Fat in Patients With Type 2 Diabetes in North India. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2267-75. DOI:10.1210/clinem/dgac138
80. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(2):298-305. DOI:10.2337/dc19-0641
81. Aso Y, Kato K, Sakurai S, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract.* 2019;73(5):e13335. DOI:10.1111/ijcp.13335
82. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia.* 2018;61(10):2155-63. DOI:10.1007/s00125-018-4702-3
83. Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med.* 2020;59(16):1931-7. DOI:10.2169/internalmedicine.4398-19
84. Wang Y, Xia N. Influence of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Plasma Adiponectin in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2022;54(12):833-44. DOI:10.1055/a-1897-6121
85. Xiao MW, Lin SX, Shen ZH, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: The Effects of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:1484598. DOI:10.1155/2019/1484598
86. Horvath A, Durdevic M, Leber B, et al. Changes in the Intestinal Microbiome during a Multispecies Probiotic Intervention in Compensated Cirrhosis. *Nutrients.* 2020;12(6):1874. DOI:10.3390/nu12061874
87. Cai GS, Su H, Zhang J. Protective effect of probiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(32):e21464. DOI:10.1097/MD.00000000000021464
88. Loman BR, Hernández-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2018;76(11):822-39. DOI:10.1093/nutrit/nuy031
89. Mei L, Tang Y, Li M, et al. Co-Administration of Cholesterol-Lowering Probiotics and Anthraquinone from *Cassia obtusifolia* L. Ameliorate Non-Alcoholic Fatty Liver. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138078. DOI:10.1371/journal.pone.0138078
90. Xue L, He J, Gao N, et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. *Sci Rep.* 2017;7:45176. DOI:10.1038/srep45176
91. Jena PK, Sheng L, Li Y, Wan YY. Probiotics VSL#3 Are Effective in Reversing Non-Alcoholic Steatohepatitis in a Mouse Model. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9:170-82.
92. Kim DH, Kim H, Jeong D, et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J Nutr Biochem.* 2017;44:35-43. DOI:10.1016/j.jnutbio.2017.02.014
93. Looma R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1054-62.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2017.04.001
94. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562-72. DOI:10.1002/hep.24423
95. Shen F, Zheng RD, Sun XQ, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(4):375-81. DOI:10.1016/S1499-3872(17)60019-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта при перекресте функциональной патологии

А.Е. Лычкова<sup>✉1</sup>, А.А. Самсонов<sup>2</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, Е.И. Кузнецова<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Выявить роль нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при развитии перекреста функциональных заболеваний (ФЗ).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 32 больных с ФЗ абдоминальных органов, среди них преобладали женщины в возрасте 33,7±6,1 года (75%). Мужчины в возрасте 31,8±5,6 года составили 25%. У всех больных отмечалось наличие симптомов ФЗ ЖКТ, установленных согласно Римским критериям IV, эндоскопии, ультразвуковому исследованию брюшной полости. Кроме того, больным проводились 2-часовая рН-метрия и электромиография органов брюшной полости с помощью биполярных серебряных электродов площадью поверхности 0,5–0,6 см<sup>2</sup>. Анализ амплитудно-частотных характеристик медленных волн и спайков, а также мощности фазных и тонических сокращений проводился с помощью аппаратно-программного комплекса Canon M с частотой пропускания от 0,1 до 10 Гц и уровнем шумов 1–5 Вт.

**Результаты.** Симптомы моторных расстройств при функциональной патологии ЖКТ с явлениями перекреста клинической симптоматики наблюдаются в молодом возрасте, преимущественно у женщин. Нарушение соотношения моторики желчного пузыря и общего желчного протока при перекресте ФЗ ЖКТ и желчевыводящих путей составило 1:1,08 при выраженном повышении фазных сокращений общего желчного протока, что могло приводить к росту давления в билиарной системе, развитию болевого синдрома и недостаточному поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку, нарушая процессы пищеварения и усугубляя диспепсический синдром.

**Заключение.** В результате работы отмечена тенденция к заболеваемости функциональной патологией среди женщин молодого возраста. Также наблюдается выраженность болевого синдрома у лиц с перекрестом заболеваний, нежели при изолированной патологии.

**Ключевые слова:** функциональный перекрест, моторные нарушения желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, постпрандиальные дискинетические расстройства, функциональная диспепсия

**Для цитирования:** Лычкова А.Е., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кузнецова Е.И. Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта при перекресте функциональной патологии. Consilium Medicum. 2023;25(5):333–335. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202210

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Features of the motor function of the gastrointestinal tract at the cross-functional pathology

Alla E. Lychkova<sup>✉1</sup>, Aleksey A. Samsonov<sup>2</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>2</sup>, Elena I. Kuznetsova<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Financial and Industrial University “Synergy”, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To identify the role of impaired motor function of the gastrointestinal tract (GIT) in the overlap of functional disorders (FD).

**Materials and methods.** Thirty-two abdominal FD patients were followed up, with a predominance of women aged 33.7±6.1 years (75%). Men aged 31.8±5.6 years were 25%. All patients had symptoms of GIT FD established according to the Rome IV criteria, endoscopy, and abdominal ultrasound. In addition, patients underwent 2-hour pH-metry and electromyography of the abdominal organs using bipolar silver electrodes with a surface area of 0.5–0.6 cm<sup>2</sup>. The amplitude-frequency characteristics of slow waves and spikes and the power of phase and tonic contractions were analyzed using the Canon M hardware and software complex with a transmission frequency of 0.1 to 10 Hz and a noise level of 1–5 W.

**Results.** Overlapping clinical symptoms of motor disorders in gastrointestinal tract functional disorders are observed at a young age, mainly in women. The abnormal ratio of the gallbladder and common bile duct motility in overlapping GIT FD was 1:1.08, with a pronounced increase in contractions of the common bile duct, which could lead to an increase in pressure in the biliary system, pain, and insufficient flow of bile to the duodenum, disrupting the digestion and worsening the dyspepsia.

**Conclusion.** The study showed a tendency for higher incidence of functional disorders in young women. Patients with overlapping disorders also have more severe pain than those with isolated disorders.

**Keywords:** functional overlap, motor disorders of the gastrointestinal tract, irritable bowel syndrome, postprandial dyskinetic disorders, functional dyspepsia

**For citation:** Lychkova AE, Samsonov AA, Andreev DN, Kuznetsova EI. Features of the motor function of the gastrointestinal tract at the cross-functional pathology. Consilium Medicum. 2023;25(5):333–335. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202210

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Лычкова Алла Эдуардовна – д-р мед. наук, зав. отд. по патентно-изобретательной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: lychkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3856-275X

Самсонов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5617-7110

<sup>✉</sup>Alla E. Lychkova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: lychkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3856-275X

Aleksey A. Samsonov – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-5617-7110

## Введение

Под перекрестом функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) понимается одновременное наличие, комбинация двух или нескольких функциональных расстройств. Как правило, это патология пищевода, желудка, кишечника, а также билиарной системы, имеющих в основе висцеральную гиперсенситивность и моторные расстройства с соответствующей клинической симптоматикой [1–5]. Ведущей патологией являются так называемая функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). По данным многоцентровых исследований, их распространенность в мире достигает 10–30%. Для ФД характерным является язвенноподобный болевой синдром и постпрандиальные дискинетические расстройства (чувство раннего насыщения, переполнение в эпигастрии, боль и жжение в эпигастрии), не обусловленные органическими причинами. Для СРК характерны рецидивирующие боли в животе, связанные с дефекацией, или изменение частоты и характера стула.

ФЗ билиарной системы могут служить исходными путями и базисом для дальнейшего прогрессирования заболевания, соматовисцеральных проявлений, прогрессирования вплоть до желчнокаменной болезни [6–8].

Немаловажно отметить влияние на течение ФД и СРК наличия ФЗ пищевода, а особенно функциональной изжоги [9–12]. Так, пациенты, страдающие сразу тремя ФЗ, отмечают более низкий ответ на терапию. Однако здесь же следует отметить очевидность единого патогенетического механизма повышения гиперчувствительности – наличие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости при всех этих заболеваниях [13–17].

**Цель работы** – выявить роль нарушения моторной функции ЖКТ при развитии перекреста ФЗ.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 32 больных с ФЗ абдоминальных органов, среди них преобладали женщины в возрасте 33,7±6,1 года (75%). Мужчины в возрасте 31,8±5,6 года составили 25%. У всех больных отмечалось наличие симптомов ФЗ ЖКТ, установленных согласно Римским критериям IV, эндоскопии, ультразвуковому исследованию брюшной полости. Кроме того, больным проводились 2-часовая рН-метрия и электромиография органов брюшной полости с помощью биполярных серебряных электродов площадью поверхности 0,5–0,6 см<sup>2</sup>. Анализ амплитудно-частотных характеристик медленных волн и спайков, а также мощности фазных и тонических сокращений проводился с помощью аппаратно-программного комплекса Сапоп М с частотой пропускания от 0,1 до 10 Гц и уровнем шумов 1–5 Вт.

Статистический анализ проводился по системе малой выборки Манна–Уитни при  $M \pm m$  ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Частота медленных волн желудка при перекресте ФЗ ЖКТ и желчевыводящих путей (ЖВП) составила 7,2±0,6 в минуту (увеличение на 30,9%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,12±0,03 мВ (снижение на 20%;  $p < 0,05$ ). Мощность тонических сокращений составила 0,863±0,065 (повышение на 4,7%;  $p > 0,05$ ). Частота спайков – 1,3±0,004 (повышение на 30%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,07±0,0035 мВ (снижение на

30,1%;  $p < 0,05$ ), мощность фазных сокращений составила 0,91±0,062 (снижение на 9%;  $p < 0,05$ ), т.е. при перекресте ФД и СРК с запором и ФД и дискинезии ЖВП отмечается снижение фазных сокращений с тенденцией повышения тонических сокращений желудка.

Электромиографически частота медленных волн тонкой кишки составила 11,8±0,25 в минуту (снижение на 41%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,12±0,003 мВ (повышение на 19,9%;  $p < 0,05$ ), мощность тонических сокращений – 1,416±0,12 (снижение на 29,1%;  $p < 0,05$ ). Частота спайков составила 1,2±0,4 (повышение на 20,1%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,07±0,003 мВ (снижение на 29,9%;  $p < 0,05$ ), мощность фазных сокращения – 0,084±0,005 (снижение на 16%;  $p < 0,05$ ), т.е. при перекресте ФЗ ЖКТ и дискинезии ЖВП отмечается снижение мощности фазной и тонической активности тонкой кишки.

Частота медленных волн правых отделов ободочной кишки составляет 11,0±0,35 в минуту (в пределах референсных значений); амплитуда – 0,13±0,005 мВ (повышение на 29,9%;  $p < 0,05$ ), мощность тонических сокращений – 1,43±0,125 (повышение на 30,1%;  $p < 0,05$ ) частота спайков составила 1,5±0,4 (повышение на 49,8%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,05±0,003 мВ (снижение на 50,1%;  $p < 0,05$ ), мощность фазных сокращений – 0,075±0,008 (снижение 25%;  $p < 0,05$ ), пропульсивная активность – 19±1,7 (повышение на 72,7%;  $p < 0,05$ ). Таким образом, моторная функция правых отделов ободочной кишки повышена за счет снижения фазных сокращений циркулярного мышечного слоя.

Электромиографически частота медленных волн левых отделов ободочной кишки снизилась до 4,27±0,07 в минуту (снижение на 30%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,1±0,04 мВ (в пределах референсных значений), мощность тонических сокращений – 0,042±0,032 (снижение на 30%;  $p < 0,05$ ). Частота спайков составила 1,3±0,004 (увеличение на 30%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,05±0,002 мВ (снижение на 50,1%;  $p < 0,05$ ), мощность фазных сокращений – 0,065±0,004 (снижение на 35%;  $p < 0,05$ ), пропульсивная активность – 6,7±0,5 (повышение на 11,6%;  $p < 0,05$ ), т.е. наблюдается пропорционально выраженное снижение фазной и тонической активности гладких мышц, что может приводить к развитию запора.

Частота медленных волн общего желчного протока (ОЖП) составляет 4,8±0,5 в минуту (снижение на 46,7%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,12±0,0025 мВ (повышение на 20%,  $p < 0,05$ ), мощность тонического сокращения – 0,576 (снижение на 36%;  $p < 0,05$ ). Частота спайков составила 0,97±0,031 (снижение на 3%;  $p > 0,05$ ), амплитуда – 0,23±0,0015 мВ (увеличение на 130%;  $p < 0,01$ ). Мощность фазных сокращений составила 0,2231 (повышение на 123,1%;  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о наличии болевой моторики ОЖП. Пропульсивная моторика составила 2,6±0,12 (снижение на 71,1%;  $p < 0,05$ ), т.е. при синдроме перекреста ФЗ ЖКТ и ЖВП наблюдается существенное снижение пропульсивной моторики ОЖП, с выраженным болевым синдромом.

Электромиографически частота медленных волн желчного пузыря составила 5,2±0,6 в минуту (снижение 35%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,14±0,004 мВ (увеличение на 40%;  $p < 0,05$ ), мощность тонических сокращений – 0,728±0,034 (снижение на 9%;  $p < 0,05$ ). Частота спайков составила 1,7±0,03 (увеличение на 69,9%;  $p < 0,05$ ), амплитуда – 0,02±0,001 мВ (снижение на 80%;  $p < 0,04$ ), мощность фазных сокращений – 0,034±0,002 (снижение на 66%;  $p < 0,05$ ), т.е. выявлена гипокINETическая моторика ОЖП.

**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

**Кузнецова Елена Ивановна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ст. преподаватель каф. внутренних болезней НОЧУ ВО «Университет “Синергия”

**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

**Elena I. Kuznetsova** – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow Financial and Industrial University “Synergy”



## Обсуждение

Таким образом, чаще симптомы моторных расстройств при функциональной патологии ЖКТ с явлениями перекреста клинической симптоматики наблюдаются в молодом возрасте, преимущественно у женщин. Сочетания клинических форм ФЗ имеют общие патогенетические механизмы, связанные с нарушением двигательной функции ЖКТ (эфферентное звено) и со сниженным порогом восприятия (афферентное звено).

Увеличение фазных сокращений и тенденции к увеличению тонических сокращений, повышающих внутриорганный давление, способствуют, к примеру, распространению сократительной активности гладких мышц желудка во всех возможных направлениях. При этом повышение внутрипросветного давления может способствовать развитию дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса [18, 19].

Важно нарушение соотношения сокращений желудка и тонкой кишки, которая в норме составляет 1:4–4,5, тогда как у опытной группы больных – 1:0,6, что свидетельствует о нарушении пропускной активности ЖКТ в сегменте желудка–тонкая кишка и прежде всего о нарушении антродуоденальной координации.

Развитию болевого абдоминального синдрома при явлениях перекреста клинических проявлений способствовало наличие дискоординации пропульсивной активности в звене: правый и левый отделы ободочной кишки, в норме пропульсивная активность составляет соответственно 1,9:1 и 1:1, тогда как у обследованных – 2,6:1, что могло приводить к болевому синдрому и явлениям запора.

Полученные результаты также свидетельствовали о нарушении соотношения моторики желчного пузыря и ОЖП, которое в норме составляет 1,12:1, тогда как при перекресте ФЗ ЖКТ и ЖВП – 1:1,08, при выраженном повышении фазных сокращений ОЖП, что могло приводить к росту давления в билиарной системе, развитию болевого синдрома и недостаточному поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку, нарушая процессы пищеварения и усугубляя диспепсический синдром.

## Заключение

В целом явления перекреста клинической симптоматики при ФЗ ЖКТ, тесно коррелируя с явлениями дисмоторики органов ЖКТ, свидетельствуют о более выраженном функциональном нарушении, нежели изолированный характер патологии.

**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

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Maiev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63-80 (in Russian)].
- Labanski A, Langhorst J, Engler H, Elsenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;111:104501.
- 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 [Maiev IV, Samsonov AA, Andreyev DN. Klinicheskoie znachenie sindroma "perekrasta" funktsional'noi dispepsii i gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii*. 2013;5:17-22 (in Russian)].
- Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С., и др. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием римских критериев III–IV пересмотра. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1099-108 [Andreyev DN, Bordin DS, Vyuchnova ES, et al. Prevalence of combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of studies using the Rome III–IV Criteria. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(9):1099-108 (in Russian)].
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. М.: СТ-Принт, 2015 [Maiev IV, Kucheryavii YuA, Andreyev DN. Funktsional'nai dispepsiia: epidemiologiia, klassifikatsiia, etiopatogenez, diagnostika i lechenie. Moscow: ST-Print, 2015 (in Russian)].
- Буеверов А.О. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей. М.: МИА, 2015 [Bueverov A.O. Khronicheskie zabolevaniia zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodiashchikh putei. Moscow: MIA, 2015 (in Russian)].
- Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Tsimmerman IaS. Gastroenterologiia. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
- Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.В., и др. Дискинезии желчевыводящих путей. М., 2019 [Gubergits NB, Beliayeva NV, Klochkov AV, et al. Diskinezii zhelchevyvodiashchikh putei. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014;18:7-14 [Samsonov AA, Andreyev DN, Dicheva DT. Sindrom razdrazhennogo kishchnika s pozitsii sovremennoi gastroenterologii. *Farmateka*. 2014;18:7-14 (in Russian)].
- Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М.: Прима Принт, 2019 [Maiev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavii YuA, Andreyev DN. Sindrom razdrazhennogo kishchnika s pozitsii sovremennoi fundamental'noi i klinicheskoi meditsiny. Moscow: Prima Print, 2019 (in Russian)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: механизмы развития и принципы мультитаргетной терапии. *Медицинский совет*. 2022;7:8-14 [Maiev IV, Andreyev DN, Zaborovskii AV, Lobanova EG. Functional gastrointestinal diseases: mechanisms of development and principles of multitarget therapy. *Medical Council*. 2022;7:8-14 (in Russian)].
- Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СПК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64-70 [Dicheva DT, Andreyev DN, Uliankina EV. Syndrome of overlap of GERD, functional dyspepsia and IBS: pathogenetic links and approaches to therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(36):64-70 (in Russian)].
- Пакимова И.Г., Павлова Е.Ю., Белоусова Л.Н. Функциональные расстройства кишечника с болевым синдромом: диагностика и рациональный выбор терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(1):30-4 [Pakhomova IG, Pavlova EYu, Belousova LN. Functional intestinal disorders with pain syndrome: diagnosis and the choice of therapy. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(1):30-4 (in Russian)].
- Wilkinson JM, Halland M. Esophageal Motility Disorders. *Am Fam Physician*. 2020;102(5):291-6.
- Fass OZ, Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders-a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(1):161-4.
- Fass R, Gyawali P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn. *Exp Rev Gastroenterol*. 2020;15(8):2286-93.
- Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 [Andreyev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 (in Russian)].
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста Клинические рекомендации Российского Научного 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)].
- Михайлуков С.В., Барт Б.Я., Михайлузова М.П., Николаева А.С. Дуоденогастральный рефлюкс (особенности клинического течения). *Гастроэнтерология. Гепатология. Спецвыпуск*. 2018;5:28-34 [Mikhailukov SV, Bart BY, Mikhailuzova MP, Nikolayeva AS. The Biliary Reflux (clinical features). *Gastroenterologiya. Gepatologiya. Spetsvypusk*. 2018;5:28-34 (in Russian)].

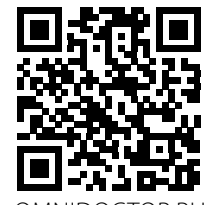
Статья поступила в редакцию /

The article received: 21.04.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

24.05.2023



OMNIDOCOR.RU

# Значение пробиотиков в современных алгоритмах терапии синдрома раздраженного кишечника

Д.Н. Андреев✉, И.В. Маев

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

## Аннотация

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является крайне распространенным заболеванием, поражающим лиц трудоспособного возраста и значительно снижающим качество жизни. Многими авторитетными специалистами высказано предположение, что микрофлора толстой кишки у пациентов с СРК характеризуется дисбиозом, что приводит к увеличению ферментации, избыточному газообразованию и развитию характерных для заболевания симптомов. На сегодняшний день альтерации кишечной микробиоты рассматриваются как один из основных механизмов генеза СРК, что определяет необходимость использования пробиотиков с доказанной эффективностью как важную часть комплексной терапии данного заболевания. Определенные пробиотические штаммы (включая штаммы *Bifidobacterium longum* 35624 и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) доказали свою эффективность в нормализации частоты и консистенции стула у пациентов с СРК, регрессе абдоминальной боли, а также нормализации качества жизни.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, кишечная микробиота, дисбиоз, пробиотики

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Маев И.В. Значение пробиотиков в современных алгоритмах терапии синдрома раздраженного кишечника. Consilium Medicum. 2023;25(5):336–342. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202131

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## The role of probiotics in current algorithms for the treatment of irritable bowel syndrome: A review

Dmitry N. Andreev✉, Igor V. Maev

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

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a widespread disease that affects working-age people and significantly reduces their quality of life. Many experts have suggested that the colon microflora in patients with IBS is characterized by dysbiosis, which leads to increased fermentation, excessive gas formation, and symptoms typical of the disease. Currently, alterations of the intestinal microbiota are considered one of the main mechanisms of IBS development, which warrants the use of probiotics with proven effectiveness as a part of the complex therapy. Certain probiotic strains (including *Bifidobacterium longum* 35624 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) have been shown to be effective in normalizing stool frequency and consistency in IBS patients, regressing abdominal pain, and normalizing quality of life.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, intestinal microbiota, dysbiosis, probiotics

**For citation:** Andreev DN, Maev IV. The role of probiotics in current algorithms for the treatment of irritable bowel syndrome: A review. Consilium Medicum. 2023;25(5):336–342. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202131

## Введение

Согласно современным представлениям синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [1–3]. Актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается широкой распространенностью заболевания, отчетливым снижением качества жизни больных, а также прямыми и косвенными экономическими издержками на диагностические мероприятия, которые направлены на исключение причин органической патологии кишечника [4–6].

СРК относится к крайне распространенным функциональным заболеваниям ЖКТ, характеризующимся преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста [6–8]. Последний метаанализ, обобщивший результаты 57 исследований (>400 тыс. участников), продемонстрировал, что общемировая распространенность СРК при использовании критериев Рим-IV среди взрослого населения составляет около 3,8% (95% доверительный интервал – ДИ 3,1–4,5); рис. 1 [6]. Эти эпидемиологические данные фактически совпадают с результатами недавнего мультинационального исследования, полученными при использовании интернет-опроса респондентов (n=54,127) и показавшими, что общемировая частота СРК составляет

## Информация об авторах / Information about the authors

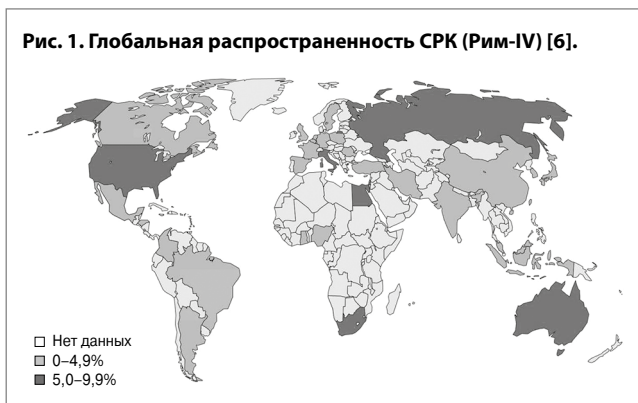
✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**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. E-mail: igormaeв@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

✉ **Dmitry N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., 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: igormaeв@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

Рис. 1. Глобальная распространенность СРК (Рим-IV) [6].



4,1% (95% ДИ 3,9–4,2) [7]. Важным для клиницистов с точки зрения эпидемиологической структуры является частое сочетание СРК с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, включая функциональную диспепсию [9–11].

С позиций современных клинических рекомендаций диагностика СРК начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки клинической картины заболевания, для которой характерны абдоминальная боль и изменения кратности дефекаций и/или изменения консистенции стула [1, 3, 8, 12]. Наличие симптомов тревоги требует более детального обследования пациента с целью исключения органической патологии даже при выявлении диагностических критериев СРК (рис. 2) [13]. Используя Римские критерии IV пересмотра для постановки диагноза СРК, врачи в первую очередь должны опираться на анамнестические данные пациента и клиническую симптоматику [3]. Для постановки диагноза СРК требуется наличие у пациента рецидивирующих болей в животе по крайней мере 1 день в неделю в течение последних 3 мес, ассоциированных с двумя и более нижеприведенными критериями:

- дефекацией;
- изменением частоты стула;
- изменением формы стула.

Согласно оригинальной редакции Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) указанные критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес с началом симптомов не менее 6 мес назад [3]. Вместе с тем в 2022 г.

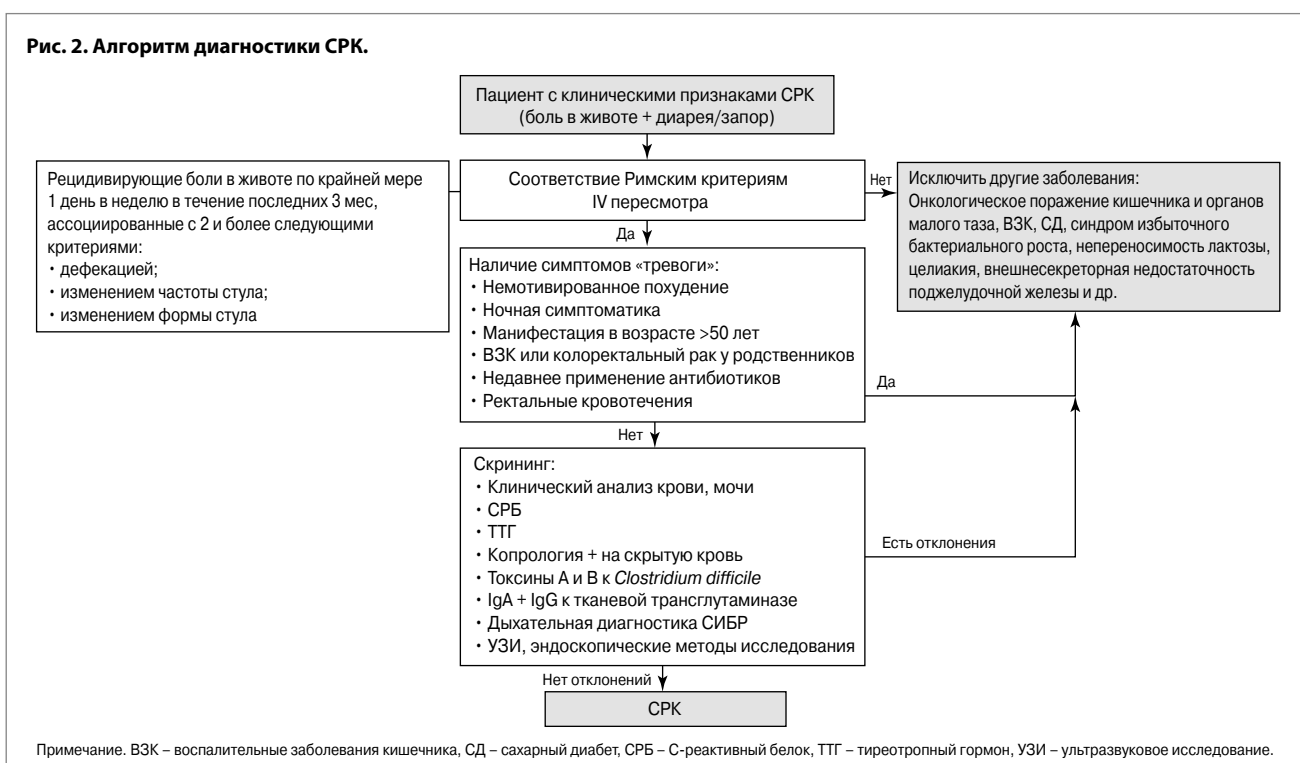
в рассмотренные критерии совет экспертов внес изменения, касающиеся частоты и длительности симптоматики, необходимых для валидной постановки диагноза СРК [14]. Так, эксперты рекомендуют, чтобы частота симптомов не являлась обязательным критерием для диагностики, а критерии длительности могут быть сокращены, главным образом, когда клиницист в достаточной мере оценил симптомы и убедился, что другие диагнозы надежно исключены. Таким образом, пациенту с дебютом СРК и коротким анамнезом при исключении органических причин жалоб диагноз может быть установлен при общей длительности симптоматики менее 6 мес [14].

### Изменения кишечной микробиоты при СРК

Несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов, индуцирующих симптоматику СРК, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует. В последние 10–15 лет активно изучалась потенциальная взаимосвязь СРК с изменениями микрофлоры толстой кишки. С современных позиций кишечная микробиота представляет собой высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на различные состояния организма, обладающую чрезвычайно высоким метаболическим потенциалом и играющую значимую роль в развитии патологии органов пищеварения [15]. Связь СРК с нарушением микрофлоры строится на поисках прямых и непрямых доказательств. Прямые доказательства основываются на идентификации различных представителей тонкокишечной и фекальной флоры и количественной их оценке. Считается, что именно разнообразный, но стабильный состав микрофлоры кишечника является определяющим для здорового его функционирования [13].

К настоящему времени многими авторитетными специалистами высказано предположение, что микрофлора толстой кишки у пациентов с СРК характеризуется дисбиозом, что приводит к увеличению ферментации, избыточному газообразованию и развитию характерных для заболевания симптомов [13]. Дисбиоз – это негативные качественные и количественные изменения микробиома кишечника, приводящие к нарушению иммунного гомеостаза, альтерациям метаболической активности, регрессии колонизационной

Рис. 2. Алгоритм диагностики СРК.



Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, ТТГ – тиреотропный гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование.

резистентности [16, 17]. Метагеномный анализ полостной кишечной микробиоты у пациентов с СРК демонстрирует различные паттерны изменений в зависимости от подтипа заболевания. Так, микробиота пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) характеризуется снижением разнообразия. При этом отмечается достоверное количественное снижение семейств *Ruminococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Methanobacteriaceae* ( $p < 0,006$ ) [18]. В недавнем систематическом обзоре в 5 из 7 исследований показано значительное снижение уровня *Bifidobacterium* у пациентов с СРК. Большинство исследований также показывает, что снижение *Bifidobacterium* наблюдается у пациентов с СРК независимо от типа [19]. Проспективное исследование J. Тар и соавт. (2017 г.) с участием 110 пациентов с СРК показало, что степень тяжести заболевания отчетливо коррелировала с микробиотической сигнатурой, характеризующейся снижением микробного разнообразия и снижением распространенности *Methanobacteriales* и *Prevotella* [20]. К изменениям микробиоты у пациентов с СРК, особенно у лиц с СРК-Д, также можно отнести синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), характеризующийся увеличением числа нормальной микробной флоры и/или появлением микрофлоры патологического типа в тонкой кишке [21]. Метаанализ В. Chen и соавт. (2018 г.), обобщивший результаты 50 исследований (8398 пациентов с СРК, 1432 лица контроля), подтвердил, что СИБР многократно чаще выявляется у больных с СРК (отношение шансов – ОШ 4,7, 95% ДИ 3,1–7,2) [22].

Важным и общепризнанным фактором риска СРК являются перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции, способствующие негативным изменениям кишечного микробиома [13, 21]. На сегодняшний день постинфекционный СРК (ПИ-СРК) представляет собой одну из общепризнанных форм этого заболевания, которая по своей симптоматике напоминает СРК-Д, но обычно имеет острое начало после эпизода инфекционного гастроэнтерита [13]. В роли каузативного агента ПИ-СРК выступают бактериальные, вирусные и простейшие патогены. Согласно одному из метаанализов F. Klem и соавт. (2017 г.) общая распространенность СРК в течение года после инфекционного энтерита составила 10,1% (95% ДИ 7,2–14,1), а спустя 12 мес – 14,5% (95% ДИ 7,7–25,5) [23].

Релевантность изменений кишечной микробиоты в генезе симптоматики СРК подчеркивается исследованиями, демонстрирующими негативное влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение заболевания [24, 25]. Так, одномоментное исследование методом структурированного онлайн-интервью (5157 респондентов) показало, что у 31,9% пациентов с СРК отмечалось ухудшение симптоматики во время пандемии [25]. В другой работе продемонстрировано, что после перенесенной инфекции COVID-19 у 5,3% ранее здоровых лиц наблюдается дебют СРК (среди последних у 60% развивается вариант заболевания с преобладанием диареи, у 20% – с запором, еще у 20% – недифференцированный вариант) [26]. Показано, что и у пациентов с СРК, и у лиц, перенесших COVID-19, наблюдаются однонаправленные изменения состава кишечной микробиоты: снижается бактериальное  $\alpha$ -разнообразие, повышается уровень условно-патогенных микроорганизмов, а также уменьшается доля комменсалов [27, 28].

### Современные принципы терапии СРК

К основным целям терапии пациентов с СРК относят достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности, а также улучшение или нормализацию качества жизни больного [1, 12, 13].

При коррекции образа жизни пациента с СРК следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, так как избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать

причиной возникновения болевого абдоминального синдрома [13]. В ряде исследований, включая работы контролируемого дизайна, показано, что умеренные аэробные нагрузки способствуют регрессу выраженности симптомов СРК, улучшению качества жизни пациентов, а также снижению провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса в плазме крови [29–31].

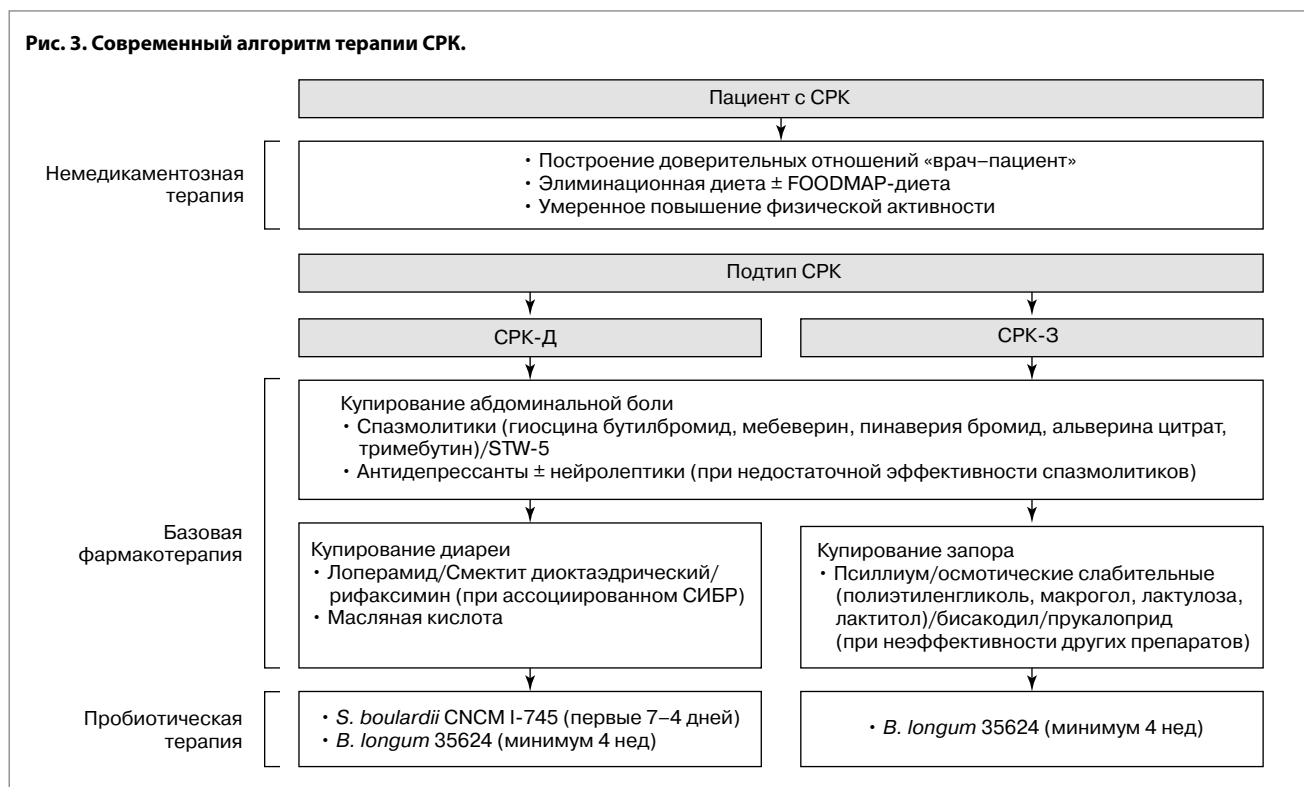
Диетотерапия является важным элементом лечения пациентов с СРК. Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению СРК (2021 г.) диета пациенту с СРК должна быть подобрана индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих усиление симптомов заболевания (элиминационная диета) [12]. Всем больным с СРК следует принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы; не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между ними; вести «пищевой дневник» для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания. Пациентам с диарейным и смешанным вариантами СРК возможно назначение аглютиновой диеты [12]. Совершенствование подходов к диетотерапии СРК на основе доказательной медицины привело к актуализации применения у этой категории больных диеты со сниженным содержанием FODMAP (продукты с высоким или избыточным содержанием фруктозы, лактозы, фруктанов, галактанов, полиолов) [13]. Метаанализ J. Dionne и соавт. (2018 г.) показал, что рассматриваемый тип диетотерапии способствует регрессу симптоматики заболевания (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,54–0,88) [32].

Фармакотерапия СРК должна носить дифференцированный характер в зависимости от подтипа заболевания [1]. В силу наибольшей значимости в клинической картине СРК болевого абдоминального синдрома ведущее место в фармакотерапии отводится спазмолитикам (гиосцина бутилбромид, мебеверин, пинаверия бромид, альверина цитрат, тримебутин и др.). Согласно результатам метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов) спазмолитики оказались эффективнее плацебо при улучшении общего состояния пациента с ОШ 2,13 (95% ДИ 1,77–2,58) [33]. В другом метаанализе показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в решении абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,28–1,80) [34]. Пациентам с СРК-Д рекомендуется назначение противодиарейных препаратов различных механизмов действия (лоперамид, Смектит диоктаэдрический, рифаксимин – при ассоциированном СИБР). Также обоснованно назначение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 при СРК-Д, когда необходимость в других противодиарейных препаратах может не возникнуть. Пациентам с СРК с преобладанием запоров (СРК-З) рекомендовано назначение слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого (псиллиум), или осмотических слабительных (полиэтиленгликоль, макрогол, лактулоза и лактитол) [12, 13, 35].

Современные данные о нарушениях в кишечной микробиоте при СРК вызвали широкий интерес к новым подходам в терапии, включая применение пробиотиков у этого контингента пациентов. Согласно последним клиническим рекомендациям РГА и АКР по диагностике и лечению СРК (2021 г.) пациентам с СРК рекомендуется назначение противодиарейных препаратов биологического происхождения, регулирующих равновесие кишечной микрофлоры, или биологически активных добавок к пище – пробиотиков для облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 2) [12].

Ранний метаанализ, обобщивший результаты 43 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что

Рис. 3. Современный алгоритм терапии СРК.



пробиотики эффективнее плацебо в разрешении симптоматики СРК (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,70–0,89), оказывают положительное влияние на общие симптомы СРК, боль в животе и метеоризм [36]. Метаанализ Y. Zhang и соавт. (2016 г.) также продемонстрировал, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптоматики СРК (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,27–2,60), а также способствует улучшению качества жизни пациентов (стандартизированная разница средних: 0,29, 95% ДИ 0,08–0,50) [37]. Последние метааналитические работы подтвердили положительное влияние пробиотиков на симптоматику СРК, однако этот эффект зависит от входящих в состав пробиотиков штаммов [38, 39].

Недавно опубликованная резолюция Экспертного совета «Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника», состоявшегося 18 марта 2022 г. в Москве под председательством главного внештатного специалиста гастроэнтеролога Минздрава России, президента Межрегиональной общественной организации «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека», академика РАН В.Т. Ивашкина, выделила основные позиции по применению пробиотиков у пациентов с СРК [40]:

1. Изменение состава и функции кишечной микробиоты – неотъемлемая часть патогенеза СРК. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных.
2. Клиническая эффективность пробиотиков при СРК должна быть обеспечена на основании специфичности входящих в их состав штаммов, должного количества колониеобразующих единиц микроорганизмов, оптимальной формы выпуска для доставки пробиотических клеток в толстую кишку и соответствующих доз препарата, а также подтверждаться надлежащими клиническими исследованиями.
3. Определенные пробиотические штаммы (включая штаммы *Bifidobacterium longum* 35624 и *S. boulardii* CNCM I-745) доказали свою эффективность в нормализации частоты и консистенции стула.

4. Пробиотический штамм *B. longum* 35624 доказал свою эффективность в купировании таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота, а также в повышении качества жизни у больных с СРК.

Действительно, на настоящий момент среди всех пробиотиков наилучшая доказательная база эффективности при СРК имеется у штамма *B. longum* 35624 (Симбиозис Альфлорекс®), а также *S. boulardii* CNCM I-745 (Энтерол). В крупном проспективном исследовании FLORAVIE (n=233) назначение пробиотического штамма *B. longum* 35624 (Симбиозис Альфлорекс®) в дозе 10<sup>9</sup> КОЕ в день на протяжении 30 дней не только уменьшало выраженность симптомов СРК, но и улучшало качество жизни пациентов. Наиболее заметная динамика наблюдалась у больных с более тяжелым течением СРК: в группе больных с легким течением заболевания улучшение отметили 9,1% пациентов, с умеренным – 28,6%, с тяжелым течением – 49,1% испытуемых [41]. Недавно завершено исследование в российской популяции пациентов с СРК продемонстрировало способность *B. longum* 35624 влиять на симптомы СРК уже через 14 дней применения, при этом пролонгированный курс приема (в течение 3 мес) продемонстрировал более высокую эффективность с положительной динамикой симптомов СРК, данных индекса висцеральной чувствительности, тяжести течения и влияния на качество жизни по сравнению с курсом длительностью 1 мес. Также показано, что продленный курс приема *B. longum* 35624 в течение 3 мес позволил получить более выраженный клинический ответ по результатам основных параметров в сравнении с обычной длительностью курса приема данного пробиотика во всех контрольных точках программы, включая 1 мес после отмены приема пробиотика [42]. Применение данного пробиотического штамма рекомендовано Всемирной организацией гастроэнтерологов, Научным сообществом по содействию клиническому изучению микробиома человека и РГА для лечения симптомов СРК.

Таким образом, подключение пробиотиков к комплексной терапии СРК возможно уже на инициальном этапе ведения пациентов с данной патологией для интенсификации регресса клинических проявлений (рис. 3). Особен-

но такая тактика оправдана в случаях предполагаемого и доказанного ПИ-СРК, в рамках генеза которого особенно релевантны дисбиотические изменения кишечника [43]. Наш собственный клинический опыт, представленный серией наблюдений за пациентами с дебутом и рецидивами СРК после перенесенной инфекции COVID-19, позволяет говорить об эффективности применения пробиотических штаммов *B. longum* 35624 и *S. boulardii* CNCM I-745 у этой непростой категории больных.

## Заключение

СРК является крайне распространенным заболеванием, поражающим лиц трудоспособного возраста и значительно снижающим качество жизни. Альтерации кишечной микробиоты рассматриваются как один из основных механизмов генеза СРК, что определяет необходимость использования пробиотиков с доказанной эффективностью как важную часть комплексной терапии данного заболевания.

**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.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Биокодекс». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Biocodex. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

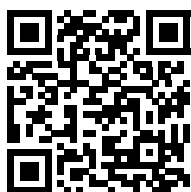
## Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А. Функциональные заболевания пищеварительной системы. М.: Группа Ремедиум, 2022 [Maev IV, Andreev DN, Barkalova EV, Kucheryavyy IuA. Funktsional'nye zabolovaniya pishchevaritel'noi sistemy. Moscow: Gruppya Remedium, 2022 (in Russian)].
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
4. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014;18:7-14 [Samsonov AA, Andreev DN, Dicheva DT. Sindrom razdrzhennoho kishechnika s pozitsii sovremennoi gastroenterologii. *Farmateka*. 2014;18:7-14 (in Russian)].
5. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023-34. DOI:10.1111/apt.12938
6. Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
7. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
8. Андреев Д.Н., Заборонский А.В., Трухманов А.С., и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;1:4-11 [Andreev DN, Zaborovskiy AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11 (in Russian)].
9. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401-9. DOI:10.1016/j.cgh.2009.07.020
10. Маев И.В., Умарова Р.М., Андреев Д.Н., и др. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника при использовании Римских критериев IV пересмотра: мета-анализ. *Медицинский Совет*. 2021;5(5):12-20 [Maev IV, Umarova RM, Andreev DN, et al. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis. *Medical Council*. 2021;5(5):12-20 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-12-20
11. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С., и др. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием римских критериев III-IV пересмотра. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1099-108 [Andreev DN, Bordin DS, Vyuchnova ES, et al. Prevalence of combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of studies using the Rome III-IV Criteria. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1099-108 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201849
12. 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
13. Маев И.В., Черемухин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М.: Прима Принт, 2019 [Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy IuA, Andreev DN. Sindrom razdrzhennoho kishechnika s pozitsii sovremennoi fundamental'noi i klinicheskoi meditsiny. Moscow: Prima Print, 2019 (in Russian)].
14. 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
15. Althani AA, Marei HE, Hamdi WS, et al. Human Microbiome and its Association With Health and Diseases. *J Cell Physiol*. 2016;231(8):1688-94. DOI:10.1002/jcp.25284
16. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017;18(11):690-9. DOI:10.1038/nrg.2017.63
17. Toribio-Mateas M. Harnessing the Power of Microbiome Assessment Tools as Part of Neuroprotective Nutrition and Lifestyle Medicine Interventions. *Microorganisms*. 2018;6(2):35. DOI:10.3390/microorganisms6020035
18. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:12693. DOI:10.1038/srep12693
19. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome – A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108.
20. Tap J, Derrien M, Tömbölm H, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):111-23.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2016.08.007
21. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829-39. DOI:10.1007/s10620-020-06109-5
22. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):807-18.
23. 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.
24. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
25. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820-7. DOI:10.1111/jgh.15346
26. 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
27. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
28. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323020
29. Fani M, Mostamand J, Fani M, et al. The effect of aerobic exercises among women with mild and moderate irritable bowel syndrome: A pilot study. *J Bodyw Mov Ther*. 2019;23(1):161-5.

30. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Mooren FC, et al. Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: Results of a randomized controlled trial. *Cytokine*. 2018;102:18-25.
31. Zhou C, Zhao E, Li Y, et al. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(2):e13461.
32. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-300.
33. 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.
34. 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.
35. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. *Фарматека*. 2012;13:37-43 [Maiev IV, Samsonov AA, Andreiev DN. Sovremennyy algoritm vedeniya patsientov s sindromom khronicheskogo zapora s pozitsii vnedreniya novykh farmakologicheskikh preparatov. *Farmateka*. 2012;13:37-43 (in Russian)].
36. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-61. DOI:10.1038/ajg.2014.202
37. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):62.
38. Sun JR, Kong CF, Qu XK, et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66-77. DOI:10.4103/sjg.SJG\_384\_19
39. McFarland LV, Karakan T, Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101154. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101154
40. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):9-18 [Ivashkin VT, Maev IV, Alekseeva OP, et al. Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):9-18 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18
41. Sabaté JM, Iglicki F. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):732-44. DOI:10.3748/wjg.v28.i7.732
42. Соловьёва О.И., Некрасова А.С., Топалова Ю.Г., и др. Влияние пролонгированного приема Bifidobacterium longum 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника: результаты наблюдательного исследования. *РМЖ*. 2022;8:15-22 [Solovyova OI, Nekrasova AS, Topalova YuG, et al. The effect of Bifidobacterium longum 35624® long-term intake on the symptoms and life quality of patients with irritable bowel syndrome: the results of an observational trial. *RMJ*. 2022;8:15-22 (in Russian)].
43. Chan WW, Grover M. The COVID-19 Pandemic and Post-Infection Irritable Bowel Syndrome: What Lies Ahead for Gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2195-7. DOI:10.1016/j.cgh.2022.05.044

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микробиоту: результаты исследования в фокус-группах

О.В. Головенко<sup>1</sup>, А.О. Головенко<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Медсанчасть №14», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить представления гастроэнтерологов о препаратах, влияющих на кишечную микрофлору.

**Материалы и методы.** Для изучения паттернов назначения препаратов, регулирующих кишечную микрофлору, при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта проведено качественное исследование в фокус-группах. В него включали только гастроэнтерологов амбулаторного звена, не менее 3 лет занимающихся практическим ведением пациентов с синдромом раздраженного кишечника, неосложненной дивертикулярной болезнью с клиническими проявлениями и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

**Результаты.** Врачи воспринимают неабсорбируемый антибиотик рифаксимин-альфа как основной препарат для лечения перечисленных заболеваний, они информированы о его низкой биодоступности и возможности повторного применения. В то же время при выраженных клинических симптомах часть врачей склонны назначать системные антибиотики до подтверждения гнойных или воспалительных осложнений. Это связано с ошибочным восприятием системных антибиотиков как заведомо более эффективных препаратов, чем неабсорбируемые антибиотики. При выборе препарата важно учитывать риск антибиотикоассоциированной диареи и негативных изменений микрофлоры, а также возможность назначения пациентам с сопутствующими заболеваниями.

**Заключение.** Опрошенные врачи-гастроэнтерологи считают рифаксимин альфа (Альфа Нормикс) наиболее подходящим препаратом, который помогает в рутинной практике достичь требуемого результата с минимальным риском нежелательных явлений. Многие участники исследования скептически относятся к эффекту пробиотиков в связи с отсутствием доказательной базы, но подчеркивают их безопасность и запрос на назначение пробиотиков, исходящий от пациентов. Не все врачи имеют представление о метабиотиках. Пребиотики, препараты пищевых волокон, воспринимаются как средства, воздействующие и на частоту стула, и на кишечную микрофлору. Часть специалистов обеспокоены регистрацией пребиотиков и пробиотиков в качестве биологически активных добавок, поскольку это может вызывать непонимание у пациентов. Выявленные представления о препаратах могут быть использованы при обучении гастроэнтерологов и разработке клинических рекомендаций.

**Ключевые слова:** кишечная микрофлора, неабсорбируемые антибиотики, рифаксимин, пробиотики, пребиотики, фокус-группы, психология врача

**Для цитирования:** Головенко О.В., Головенко А.О. Представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микробиоту: результаты исследования в фокус-группах. Consilium Medicum. 2023;25(5):344–350. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202250

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## STUDY PROTOCOL

# Opinions of gastroenterologists about intestinal microbiota modulating agents: results of the survey in focus groups

Oleg V. Golovenko<sup>1</sup>, Alexey O. Golovenko<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Medical sanitary unit №14, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the opinions of gastroenterologists about drugs affecting the intestinal microflora.

**Materials and methods.** A qualitative survey was conducted in focus groups to study the patterns of prescribing drugs that regulate intestinal microflora in chronic gastrointestinal diseases. The survey included only outpatient gastroenterologists who managed patients with irritable bowel syndrome, an uncomplicated diverticular disease with clinical manifestations and excessive bacterial growth in the small intestine for at least 3 years.

**Results.** Physicians perceive the non-absorbable antibiotic rifaximin alpha as the drug of choice for treating these diseases; they are aware of its low bioavailability and suitability for repeated use. However, with severe clinical symptoms, some doctors tend to use systemic antibiotics before infectious or inflammatory complications are confirmed. It is due to the erroneous perception of systemic antibiotics as obviously more effective drugs than non-absorbable antibiotics. When choosing a drug, it is essential to consider the risk of antibiotic-associated diarrhea, adverse changes in the microflora, and the patient's comorbidities.

**Conclusion.** Surveyed gastroenterologists consider rifaximin alfa (Alfa Normix) the most suitable drug that helps in routine practice achieve the desired result with a minimum risk of adverse events. Many study participants are skeptical about the effect of probiotics due to the lack of evidence but emphasize their safety and the request for probiotics from patients. Not all doctors are aware of metabiotics. Prebiotics and dietary fibers are perceived as agents that affect both the intestinal microflora and the stool frequency. Some healthcare professionals are concerned about prebiotics and probiotics registered as dietary supplements, which can cause patient misunderstandings. Identified opinions about such agents can be used in training gastroenterologists and developing clinical guidelines.

**Keywords:** intestinal microflora, non-absorbable antibiotics, rifaximin, probiotics, prebiotics, focus groups, physician psychology

**For citation:** Golovenko OV, Golovenko AO. Opinions of gastroenterologists about intestinal microbiota modulating agents: results of the survey in focus groups. Consilium Medicum. 2023;25(5):344–350. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202250

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Головенко Алексей Олегович** – врач-гастроэнтеролог  
ООО «МСЧ №14». E-mail: golovenkoao@gmail.com;  
ORCID: 0000-0003-3244-4469

**Головенко Олег Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф.  
гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.  
E-mail: drgolovenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7439-0983

✉ **Alexey O. Golovenko** – Gastroenterologist, Medical sanitary unit №14.  
E-mail: golovenkoao@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3244-4469

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



## Введение

Воздействие на кишечную микрофлору при помощи диеты и лекарственных препаратов составляет основу современного лечения многочисленных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], включая синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и дивертикулярную болезнь (ДБ). При этом, несмотря на доступные клинические рекомендации, частота использования системных и невоссываемых кишечных антибиотиков, про- и пребиотиков заметно различается в лечебных учреждениях. Проблема несоответствия реальной практики клиническим рекомендациям может быть связана как с несовершенством последних [2], так и с личными представлениями гастроэнтерологов о конкретных группах препаратов для модуляции кишечной микрофлоры.

При использовании количественных методов исследования сложно оценить, как именно врач выбирает группу препаратов, информирует пациентов о лечебных и нежелательных эффектах и представляет себе их механизм. Изучить мотивацию, ход мысли врача позволяют качественные исследования, признаваемые высокоэффективным методом не только в поведенческой психологии и социологии, но и в здравоохранении [3]. Такие исследования ставят целью ответить не на вопросы «Когда?» и «Сколько?» (поддающиеся количественной оценке), а на вопросы «Почему?» и «Как?». Разновидностью таких работ являются исследования в фокус-группах, при которых интервьюер задает открытые вопросы целевой аудитории, участники обсуждают варианты между собой, а затем исследователь группирует ответы по частоте, определяя наиболее популярные представления изучаемой группы [4].

**Цель исследования** – изучение и анализ представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, влияющих на кишечную микрофлору.

## Материалы и методы

В ходе исследования проведены интервью в фокус-группах среди гастроэнтерологов Волгограда, Ижевска, Казани, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Саратова и Москвы. Приглашения для участия в исследовании рассылались исключительно врачам со стажем работы 3 года и более, ведущим амбулаторный прием в качестве гастроэнтерологов в коммерческих и/или муниципальных лечебно-профилактических учреждениях. К исследованию допускались только гастроэнтерологи, подтверждавшие, что ведут прием пациентов с СИБР, ДБ и/или СРК.

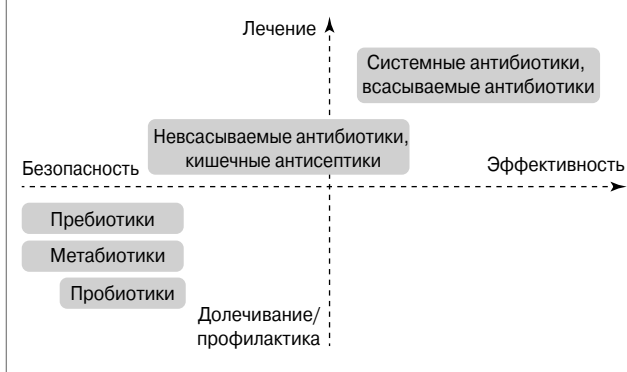
Врачей в зависимости от региона проживания объединили в 4 фокус-группы по 5 человек. Каждый мог слышать ответы других участников данной фокус-группы и вступать в дискуссию. Исследование проводилось с ноября по декабрь 2022 г. Врачам задавали открытые вопросы: «Какие лекарства для изменения кишечной микрофлоры вы используете и почему?», «Как вы принимаете решение о назначении невоссываемого антибиотика?» или «Как вы рассказываете пациенту о пробиотиках?»

*Были поставлены следующие задачи:*

- Описать, какие группы препаратов, воздействующих на кишечную микрофлору, выделяют гастроэнтерологи.
- Оценить, какие препараты каждой группы врачи рассматривают в качестве основных или вспомогательных и при каких заболеваниях назначают.
- Описать восприятие преимуществ и недостатков каждой группы препаратов врачами-гастроэнтерологами.
- Сопоставить представления гастроэнтерологов с опубликованными клиническими исследованиями и рекомендациями экспертных сообществ по применению лекарств, влияющих на кишечную микрофлору.

В описание исследования включены ответы некоторых интервьюируемых врачей.

**Рис. 1. Позиционирование препаратов врачами в зависимости от эффективности, безопасности и целей применения.**



## Результаты

**Разделение препаратов на группы.** В ходе опроса гастроэнтерологи выделили 3 группы препаратов, влияющих на кишечную микрофлору (указаны все использованные термины):

- системные антибиотики, всасываемые антибиотики;
- невоссываемые антибиотики, кишечные антибиотики, кишечные антисептики, местные антибиотики;
- пребиотики, пробиотики, метапребиотики, метабиотики.

Для большинства опрошенных наиболее важным было подчеркнуть разницу между всасываемыми и невоссываемыми антибиотиками: «Это именно невоссываемые антибиотики, которые нужны, когда идет процесс только в кишечнике: при колитах, в постковидных состояниях. У них нет системных побочных тяжелых эффектов, с которыми можно столкнуться при использовании обычных антибиотиков». Большинство опрошенных указывали на простоту в назначении этой группы препаратов, в основном благодаря возможности предотвратить побочные эффекты и назначить повторный прием: «Они подобраны под кишечную флору. Это профилактика СРК, кишечных осложнений при острых вирусных инфекциях – их можно назначать курсами от 5 до 14 дней, к ним нет привыкания. Они быстро снимают симптоматику».

Следует отметить, что, сообщая о длительности назначаемой терапии, врачи упоминали как полноценные курсы, так и непродолжительное лечение (например, пятидневный прием). Разделение антибиотиков по группам не вызывало у участников затруднений, а при описании препаратов 3-й группы не все могли обозначить разницу между пребиотиками и метабиотиками: «Метабиотики – это продукты жизнедеятельности бактерий. Это не живые микроорганизмы, а именно компоненты для питания собственной микрофлоры. И вроде бы эти препараты доходят до терминального отдела кишечника и стимулируют рост собственной микрофлоры».

Не все врачи могли четко описать механизм действия пробиотиков, часто использовали неконкретные формулировки: «Если мы улучшаем обменные процессы и стимулируем собственную флору, то это будут преимущественно пробиотики и масляная кислота. Для восстановления собственных резервов, скажем так, для долечивания». «Пребиотики развивают вашу собственную флору и тем самым улучшают усвояемость, если можно так сказать, комплаенс микрофлоры в собственном кишечнике».

**Достоинства и недостатки препаратов.** Врачам предложили распределить группы препаратов на условной карте, отражающей баланс между безопасностью и эффективностью. Усредненное распределение представлено на рис. 1.

## Системные антибиотики

Среди системных антибиотиков наиболее часто упоминались ципрофлоксацин, метронидазол и амоксициллин.

В качестве показаний к их применению гастроэнтерологи в основном называли не конкретные диагнозы, а симптомы: «Температура, рвота, тошнота... Когда необходимо системное действие на инфекционный процесс». В целом врачи были склонны выбирать системные, а не местно действующие антибиотики при выраженной клинической картине: «При ярких обострениях из-за хеликобактера, при хронических холециститах, хронических колитах, бактериальных инфекциях».

При этом подчеркивалось, что назначение этого класса лекарств часто вынужденное. Риск вызвать нежелательные реакции должен быть оправдан или выраженными симптомами, или сочетанием нескольких заболеваний: «Побочные эффекты часто возникают. Поэтому даем всегда по показаниям – обострение дивертикулеза, холецистит. Лейкоцитурия в моче при сочетании с СИБР. Вначале назначают системный антибиотик, потом местный, не всасывающийся». Все врачи отмечали многочисленные побочные эффекты: «Это и дисбактериоз, и антибиотикоассоциированный колит. Плюс еще грибковые инфекции – кандидозы тоже могут быть после системных антибиотиков».

Несмотря на это, часть врачей объясняли назначение: «Есть действие на флору в других органах. Например, метронидазол может влиять на зрительный анализатор, вызывать головную боль. Соответственно, переносимость лечения другая. Об этом надо помнить. С другой стороны, удобно, когда мы можем сразу несколько проблем решить в ведении одного пациента, если процесс системный».

В целом системные антибиотики, в том числе при хронических заболеваниях ЖКТ с функциональным компонентом (СРК, ДБ), воспринимались врачами как менее безопасная, но более эффективная альтернатива не всасывающимся антибиотикам. Часть врачей допускали, что перед использованием безопасных не всасывающихся препаратов или пробиотиков/пребиотиков можно назначить системный препарат: «Пациентам с СИБР или ДБ в период обострения при наличии острого состояния в качестве мощного старта».

### Невсасывающиеся антибиотики/кишечные антисептики

Эту категорию препаратов большинство врачей считают основной в своей практике, сообщая, что назначают чаще системных благодаря лучшей переносимости, скорости эффекта и дополнительному положительному влиянию на микрофлору. Описывая показания к лечению, врачи чаще называли конкретные диагнозы (СРК, СИБР, ДБ), а также уверенно описывали портрет пациента, нуждающегося в лечении не всасывающимися антибиотиками: «При объективном осмотре – вздутый живот, бурчащая кишка вокруг пупка. СИБР, например. У этих пациентов, как правило, длительный гастроэнтерологический анамнез, и антимикробная обработка кишечника здесь обязательно нужна».

Врачи практически без исключений воспринимали не всасывающиеся антибиотики и кишечные антисептики как способ быстро купировать обострение хронического заболевания, а не только острую кишечную инфекцию: «Не всасывающийся антибиотик – и для профилактики, и для обострений легкой и средней степени тяжести, но и при кишечных инфекциях отлично работает. Можно उपотреблять его несколькими курсами в течение квартала, этот препарат точно сработает».

Наиболее часто упоминаемыми лекарственными средствами этого класса являлись рифаксимин-альфа и нифуроказид. Однако, говоря о лечении хронических заболеваний (СРК, ДБ), подавляющее большинство врачей упоминали исключительно рифаксимин-альфа. Участники объясняли это его упоминанием в клинических рекомендациях: «Все должно быть закономерно. Этот препарат одобрен, рекомендован ведущими гастроэнтерологическими

ассоциациями не только России, но и мира. Надежный, изученный». «[Рифаксимин-альфа] есть в клинических рекомендациях по СРК, то есть у пациента не будет причин сомневаться в назначении. Есть исследования, которые доказывают, что рифаксимин-альфа приводит к улучшению качества жизни пациентов с СРК».

Большинство врачей подчеркивали возможность повторного применения рифаксими́на-альфа благодаря низкому риску бактериальной резистентности и низкой биодоступности: «Мы можем его достаточно часто использовать. Считается, что резистентность к нему пока что не вырабатывается». «Можно его длительно принимать, даже пожизненно при циррозе печени. И циклическую терапию тоже назначаем».

К ключевым достоинствам данной группы препаратов врачи относили отсутствие всасывания, хорошую переносимость, скорость действия, а также возможность свободно применять для лечения хронических (а не острых) заболеваний ЖКТ: «Минимальная биодоступность – это основное. У нас очень много коморбидных пациентов, которые вынуждены принимать по другим нозологиям целый ряд препаратов... А здесь нет взаимодействия ни с чем».

Часть гастроэнтерологов выделяли рифаксимин-альфа в группе не всасывающихся препаратов в связи с его эубиотическим свойством, противопоставляя остальным антибиотикам и антисептикам: «Не влияет на кишечную микрофлору отрицательно. Наоборот, даже стимулирует рост лактобактерий. Не способен вызывать дисбактериоз». Часть врачей, знакомых с особенностью рифаксими́на-альфа, упоминали его другие формы: «Не только альфа, но и еще два вида рифаксими́на не всасываются. А есть ли препараты с другими видами рифаксими́нов? Может быть, дженерик будет одну из них содержать?».

При этом большинство врачей заявляли о готовности применять другие формы рифаксими́на только после публикации исследований, доказывающих их эффективность: «Это форма альфа, кристаллическая. Она доказана. А вот остальные, скорее всего, всасываются и оказывают системное действие. Нет исследований, которые доказывают, что другие формы рифаксими́на могут не всасываться и демонстрировать эффект у пациентов с СРК». «В перспективе лучше именно этот препарат, который клинически проверен, с хорошей доказательной базой, чем непонятно какой. Я не думаю, что пациент захочет экспериментировать».

### Пробиотики и пребиотики

Выделить конкретный про- или пребиотик в качестве наиболее популярного не удалось. Большинство врачей перечисляли по несколько препаратов, объясняя свой выбор не столько исследованиями эффективности, сколько личным опытом, известностью среди пациентов или удобством хранения: «Иногда приходится назначать методом подбора, скажем так. Вообще, эти препараты в большей степени используются как долечивание, нормализация».

Участники исследования, скептически относящиеся к пробиотикам, подчеркивали важность питания и дополнительного приема субстрата для роста нормофлоры: «Пробиотики разрушаются, не доходят до конца... а пребиотики уже сто процентов будут стимулировать собственную микрофлору и дойдут. Это питательная среда, которая подращивает вашу собственную биоту». «Фибраксин как пребиотик больше нравится, чем пробиотики... если мы уж подавили бактерии, то лучше выращивать то, что у нас есть».

Не высказываясь однозначно против пробиотиков, участники оценивали клиническую эффективность как невысокую, однако упоминали, что пациенты имеют запрос на назначение пробиотиков: «Особенно лечебного эффекта от них не вижу. А комфортность пациента – да. И психотерапевтический эффект у них тоже имеется, потому что люди верят в то, что им станет лучше». При этом

врачи преимущественно признавали терапию пробиотиками безопасной и часто упоминали ее для поддерживающего лечения СРК: «Пациенты ходят по врачам уже давно, много лечатся и хотят, чтобы было безопасно, и эффект чувствовался быстрее. После антибиотика можно добавить пребиотики».

Многие врачи сомневаются в эффективности монотерапии пробиотиками: они заявляли о преимуществах комбинированного лечения с добавлением пребиотиков, пищевых волокон. Дополнительным аргументом при назначении комбинированной терапии чаще всего являлась необходимость регулировать консистенцию и частоту стула: «Фибраксин как пребиотик и как метаболит больше нравится, чем пребиотики». «Вообще, рекомендуют же 30 г в сутки пищевых волокон, мы все их не можем получить с пищей, поэтому я всегда рекомендую дополнительно в лекарственном виде один раз в день, и ни о чем не думать. Но также для лечения запоров, больше у молодых, не у пожилых».

Большинство участников подчеркивали универсальное действие препаратов пищевых волокон, описывая их и как пребиотики, и как средства лечения запора, и как регуляторы консистенции стула: «Фибраксин позиционируют не как слабительное, а как нормализатор стула, то есть и запор нормализуется, и понос устранится».

К неожиданным недостаткам про- и пребиотиков некоторые доктора отнесли регистрацию препаратов как биологически активных добавок, что может породить недоверие со стороны пациента: «Пациенты боятся биологически активных добавок, даже витаминов и пробиотиков. Пациентка неприятно удивилась, почему ей назначен БАД».

## Обсуждение

Системные антибиотики имеют ограниченное применение при лечении хронических заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике. При ДБ потребность в их назначении возникает лишь при развитии дивертикулита, то есть менее чем у 5% людей со сформировавшимися дивертикулами [5]. При этом около 15% лиц с дивертикулезом имеют функциональные расстройства, ассоциированные с изменениями толстокишечной микрофлоры, в связи с чем действующие руководства предписывают использовать циклическую терапию не всасывающимся антибиотиком рифаксимин-альфа [6]. Длительность цикла должна составлять 7 дней, с ежедневным повторением на протяжении года. Рекомендации по лечению СИБР [7] допускают назначение системных антибиотиков, как правило при неэффективности рифаксими-на-альфа. Кроме того, в качестве причины СИБР у части пациентов рассматривают расстройства моторики. Применение системных антибиотиков является доказанным фактором риска развития СРК [8].

Терминологические ошибки интервьюируемых гастроэнтерологов могут объясняться схожим предполагаемым результатом действия всех 3 типов препаратов. Предполагается, что введение живых бактерий (пробиотиков) должно привести к изменению состава метаболитов, продуцируемых кишечной микрофлорой. Эти метаболиты, в частности короткоцепочечные жирные кислоты, можно вводить в виде препаратов (метаболитов), однако такой подход сопряжен с трудностями при доставке вещества в толстую кишку. В связи с этим перспективным представляется применение пребиотиков – пищевых волокон, которые стимулируют рост желательной кишечной микрофлоры и, как следствие, метаболитов, регулирующих иммунный ответ и моторику толстой кишки [9].

Диагнозы, обозначенные докторами в качестве показаний к назначению системных антибиотиков, нередко используются как предварительные при обострении функциональных расстройств. Так, «хроническим колитом» часто обозначают СРК, а «бескаменным холециститом» – функ-

циональную билиарную боль. Описанным в литературе когнитивным искажением у врачей-гастроэнтерологов является представление о функциональных расстройствах как о состояниях с менее выраженными симптомами, чем при органических заболеваниях [10]. При этом качество жизни и интенсивность кишечных симптомов при СРК, например, оказываются сопоставимы с этими показателями при болезни Крона [11], а ДБ при многолетнем течении снижает качество жизни даже при отсутствии дивертикулита и его осложнений [12]. Таким образом, при отсутствии объективных признаков воспаления (лихорадки, лейкоцитоза) решение о назначении системных антибиотиков не должно приниматься лишь на основе интенсивности симптомов.

Лекарственное воздействие на кишечную микрофлору при неосложненной ДБ, СРК и СИБР рекомендовано как отечественными [13], так и зарубежными профессиональными сообществами [14]. При этом в подавляющем большинстве исследований при СРК [15] и ДБ [16] использовался рифаксимин-альфа, но не нифуроксазид или аналогичные кишечные антисептики. Выбор рифаксими-на-альфа в качестве основного способа циклической терапии ДБ или лечения частых обострений СРК обусловлен свойством препарата уменьшать риск бактериальной резистентности [17]. Форма альфа кристаллического рифаксими-на практически не достигает системного кровотока: в течение 48 ч после приема стандартной дозы в плазме и моче обнаруживается лишь 0,01% вещества [18]. Это обеспечивает высокую концентрацию препарата в просвете кишки, что исключает селекцию устойчивых бактерий.

Систематические обзоры последних рандомизированных исследований пробиотиков, например при СРК, подтверждают целесообразность их использования [19] и даже позволяют сопоставить их по эффективности с «классическими» лекарственными препаратами (спазмолитиками и нейромодуляторами) [20]. Однако недостаточная изученность многих пробиотиков (как и гетерогенность самих функциональных расстройств) затрудняет в выборе конкретного препарата. В то же время клинические руководства выделяют пробиотики как важные средства в лечении пациентов, обеспокоенных его безопасностью: в рандомизированных испытаниях пробиотики в сравнении с плацебо не увеличивают частоту нежелательных явлений [21].

Пробиотики одобрены для лечения СРК Российской гастроэнтерологической ассоциацией [13], а актуальные рекомендации Британского общества гастроэнтерологов [14] предлагают провести 12-недельное лечение препаратами данной группы при запросе пациента. Пробиотик на основе *Lactobacillus casei* DG входит как в Глобальные рекомендации Мировой гастроэнтерологической организации по ДБ, так и в рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад».

Некоторые пищевые волокна (в частности, растворимые, такие как арабиногалактан) способны потенцировать действие рифаксими-на-альфа при лечении СИБР [22]. Пищевые волокна используют в качестве пребиотиков и регуляторов консистенции стула. Однако некоторые их виды (например, отруби) способны усиливать симптоматику у пациентов с СРК [23], в связи с чем разрабатываются препараты с контролируемыми свойствами (растворимостью).

Являясь преимущественно средствами растительного происхождения, препараты пищевых волокон, как и некоторые другие препараты с подтвержденной эффективностью (например, масло перечной мяты), регистрируются в качестве биологически активных добавок. При назначении пробиотиков следует обращать внимание на восприятие пациентов регистрационного статуса препарата, чтобы избежать снижения приверженности терапии.

Практика назначать системные антибиотики в качестве 1-й линии лечения преимущественно функциональных расстройств не основана на клинических рекомендациях или контролируемых испытаниях. Можно предположить, что их эффективность при жизнеугрожающих состояниях (например, при холангите и парадивертикулярном инфилтрате) заставляет часть врачей ошибочно воспринимать их и как эффективные средства при функциональных расстройствах или СИБР.

При этом единственным антибиотиком, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения СРК с 2017 г. и до настоящего времени является рифаксимин-альфа. Сопоставимую с ним эффективность в отношении СРК и СИБР демонстрировал лишь неомицин [24], для которого, однако, характерно быстрое развитие бактериальной резистентности, что исключает его применение при хронических состояниях (ДБ, СРК и СИБР). Кроме того, в исследовании пациентов с СРК и СИБР, получавших как рифаксимин-альфа, так и неомицин, доксициклин, амоксициллин или ципрофлоксацин, рифаксимин-альфа опережал остальные антибиотики, а эффект от его применения воспроизводился во всех случаях повторного назначения [25].

При исследованиях рифаксимины-альфа на животных моделях, а также культуральными и метагеномными методами описываются парадоксальные для антибиотика эффекты [26]: препарат обладает способностью уменьшать вирулентность бактерий и препятствовать их транслокации. Так, значимо не меняя общий состав кишечной микрофлоры, он приводит к увеличению *Faecalibacterium prausnitzii* [27] и представителей *Lactobacillus* spp. [28].

Рифаксимин может быть синтезирован в аморфной и кристаллической форме. Пероральный прием аморфной формы приводит к быстрому появлению препарата в плазме и моче [29] в значимой концентрации. Кристаллический рифаксимин также обладает различной биодоступностью в зависимости от полиморфной формы: низкая биодоступность, лежащая в основе широкого применения препарата, свойственна только формам  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\epsilon$ . Оригинальный препарат, применяемый в настоящее время для лечения СИБР, СРК и неосложненной ДБ, содержит исключительно форму альфа. Применение неоригинального лекарственного средства может быть сопряжено с большей биодоступностью и, как следствие, с большим риском нежелательных явлений [30].

## Заключение

Описанные представления гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микрофлору, могут облегчить подготовку материалов для научных конференций, учебных мероприятий и наглядных пособий по лечению СРК, ДБ и СИБР. Это может уменьшить частоту нерационального использования системных антибиотиков и повысить приверженность действующим клиническим рекомендациям за счет лучшего понимания механизма действия антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков.

Целесообразно улучшить осведомленность специалистов о сравнительной эффективности системных и неабсорбируемых антибиотиков при заболеваниях, преобладающих в амбулаторной гастроэнтерологической практике. Следует обратить внимание врачей на продолжительность адекватного курсового лечения неабсорбируемыми антибиотиками, принципы рационального назначения системных антибиотиков, а также на фармакокинетические особенности препаратов.

Наконец, трудности в выборе пробиотика из-за сомнений в его эффективности могут быть преодолены с помощью качественной информации с доказательной базой для специалистов об особенностях конкретных препаратов, а также о возможности комбинации пробиотических штаммов с пребиотиками.

**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.** Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании Альфасигма Рус.

**Funding source.** This study was supported by Alfasigma Rus.

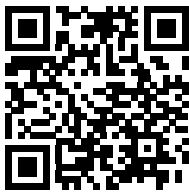
## Литература/References

1. Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets*. 2014;15(8):762-70. DOI:10.2174/1389450115666140606111402
2. Bellini M, Tosetti C, Rettura F, et al. Translational Gap between Guidelines and Clinical Medicine: The Viewpoint of Italian General Practitioners in the Management of IBS. *J Clin Med*. 2022;11(13):3861. DOI:10.3390/jcm11133861
3. Renjith V, Yesodharan R, Noronha JA, et al. Qualitative Methods in Health Care Research. *Int J Prev Med*. 2021;12:20. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM\_321\_19
4. Anderson C. Presenting and evaluating qualitative research. *Am J Pharm Educ*. 2010;74(8):141. DOI:10.5688/aj7408141
5. Rustom LBO, Sharara Al. The Natural History of Colonic Diverticulosis: Much Ado about Nothing? *Inflamm Intest Dis*. 2018;3(2):69-74. DOI:10.1159/000490054
6. Ардтская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., и др. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь. *Колонпроктология*. 2021;20(3):10-27 [Ardtskaya MD, Achkasov SI, Veselov VV, et al. Clinical guidelines. Diverticular Disease. *Kolonproktologia*. 2021;20(3):10-27 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27
7. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-78. DOI:10.14309/ajg.0000000000000501
8. Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(9):1027-30. DOI:10.1080/00365521.2018.1500638
9. Vinelli V, Biscotti P, Martini D, et al. Effects of Dietary Fibers on Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(13):2559. DOI:10.3390/nu14132559
10. Dixon-Woods M, Critchley S. Medical and lay views of irritable bowel syndrome. *Fam Pract*. 2000;17(2):108-13. DOI:10.1093/fampra/17.2.108
11. Pace F, Molteni P, Bollani S, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(10):1031-8. DOI:10.1080/00365520310004524
12. Tursi A, Franceschi M, Elisei W, et al. The natural history of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a long-term follow-up study. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):208-13. DOI:10.20524/aog.2020.0560
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин 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
14. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598
15. Li J, Zhu W, Liu W, et al. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2534. DOI:10.1097/MD.0000000000002534

16. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):902-10. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x
17. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo).* 2014;67(9):667-70. DOI:10.1038/ja.2014.106
18. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(2):51-6.
19. Wang Y, Chen N, Niu F, et al. Probiotics therapy for adults with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(11):2263-76. DOI:10.1007/s00384-022-04261-0
20. van der Geest AM, Schukking I, Brummer RJM, et al. Comparing probiotic and drug interventions in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Benef Microbes.* 2022;13(3):183-94. DOI:10.3920/BM2021.0123
21. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2020;20(1):e13-24. DOI:10.18295/squmj.2020.20.01.003
22. El-Salhy M, Ystad SO, Mazzawi T, Gundersen D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med.* 2017;40(3):607-13. DOI:10.3892/ijmm.2017.3072
23. Furnari M, Parodi A, Gemignani L, et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(8):1000-6. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04436.x
24. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):412-9. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x
25. Yang J, Lee HR, Low K, et al. Rifaximin versus Other Antibiotics in the Primary Treatment and Retreatment of Bacterial Overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci.* 2008;53(1):169-74. DOI:10.1007/s10620-007-9839-8
26. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491-9. DOI:10.3748/wjg.v23.i25.4491
27. Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015;8:309-25. DOI:10.2147/CEG.S89999
28. Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V, et al. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis.* 2016;34(3):269-78. DOI:10.1159/000443361
29. Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2014;9:1-11. DOI:10.2147/DDDT.S72572
30. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res.* 2014;85:39-44. DOI:10.1016/j.phrs.2014.05.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Снижение рентгеновской плотности печени как потенциальный предиктор тяжелого течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование

Ю.Ф. Шумская<sup>1,2</sup>, Д.А. Ахмедзянова<sup>2</sup>, М.Г. Мнацаканян<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Для стратификации риска у пациентов с COVID-19 важно знать параметры, которые предрасполагают к тяжелому течению. Описаны следующие факторы риска: возраст старше 60 лет, избыточная масса тела, мужской пол, хронические заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа). Низкая плотность печени по данным компьютерной томографии (КТ) также рассматривается как потенциальной фактор риска.

**Цель.** Оценка возможности использования низких показателей плотности печени как предиктора тяжелого течения COVID-19.

**Материалы и методы.** Ретроспективное одноцентровое когортное исследование. Включены пациенты с COVID-19, проходившие лечение в условиях стационара, которым выполнены две КТ органов грудной клетки в динамике. Пациенты распределены по группам согласно тяжести течения (группы среднетяжелого, тяжелого течения и летального исхода). Связь исследуемых факторов определена с использованием регрессионного анализа.

**Результаты.** Включены 99 человек, сформированы 3 группы сравнения: среднетяжелое течение (n=37), тяжелое течение (n=52), летальный исход (n=8). Все группы достоверно различались по уровню С-реактивного белка. По результатам многофакторного регрессионного анализа на тяжесть COVID-19 влияло отношение плотности печени к плотности селезенки по данным КТ при поступлении [отношение шансов 12,18 (95% доверительный интервал 1,67–89,07); p=0,008]. При этом ни один из названных факторов не является предиктором летального исхода COVID-19 (p>0,05).

**Заключение.** Сниженная плотность печени по данным КТ при обследовании пациента с COVID-19 может служить предиктором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** плотность печени, COVID-19, компьютерная томография, прогноз

**Для цитирования:** Шумская Ю.Ф., Ахмедзянова Д.А., Мнацаканян М.Г. Снижение рентгеновской плотности печени как потенциальный предиктор тяжелого течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование. Consilium Medicum. 2023;25(5):351–356.

DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202251

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Decreased liver density as a potential predictor of severe COVID-19: a retrospective cohort study

Yuliya F. Shumskaya<sup>1,2</sup>, Dina A. Akhmedzyanova<sup>2</sup>, Marina M. Mnatsakanyan<sup>✉2</sup>

<sup>1</sup>Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** To stratify the risk in patients with COVID-19, it is important to understand the parameters that predispose to a severe course. Following risk factors were described: age over 60 years, overweight, male gender, chronic diseases: hypertension, diabetes mellitus. Low liver density on computed tomography (CT) is also considered as a potential risk factor.

**Aim.** To evaluate whether low liver density can be used as a predictor of severe COVID-19.

**Materials and methods.** Retrospective single-center cohort study. Patients with COVID-19 treated in a hospital setting, who underwent two CT scans of the thoracic organs in dynamics, were included. The patients were divided into groups according to the severity of the course (groups of moderate course, severe course and lethal outcome). Relation of the investigated factors was estimated using regression analysis.

**Results.** 99 patients were enrolled; 3 comparison groups were formed (moderate-severe course n=37, severe course n=52, lethal outcome n=8). All groups significantly differed in C-reactive protein levels. According to multivariate regression analysis, COVID-19 severity was influenced by the liver to spleen density ratio as measured by CT scan on admission [odds ratio 12.18 (95% confidence interval 1.67–89.07); p=0.008].

**Conclusion.** Reduced liver density on CT scan in a patient with COVID-19 may be a predictor of severe course of novel coronavirus infection.

**Keywords:** liver density, COVID-19, computed tomography, prognosis

**For citation:** Shumskaya YuF, Akhmedzyanova DA, Mnatsakanyan MM. Decreased liver density as a potential predictor of severe COVID-19: a retrospective cohort study. Consilium Medicum. 2023;25(5):351–356. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202251

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Мнацаканян Марина Генриковна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mnatsakanyan08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9337-7453

**Шумская Юлия Федоровна** – мл. науч. сотр. отд. научных медицинских исследований ГБУЗ НПКЦ ДиТ; ассистент каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-8521-4045

<sup>✉</sup>**Marina G. Mnatsakanyan** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mnatsakanyan08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9337-7453

**Yuliya F. Shumskaya** – Res. Assist., Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shumskayayf@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-8521-4045

## Введение

В декабре 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. 11 февраля 2020 г. определено официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Уже в марте 2020 г. случаи новой коронавирусной инфекции зарегистрированы в 126 странах и Всемирная организация здравоохранения официально объявила о пандемии [1]. Смертность среди пациентов с COVID-19 колеблется от 10 до 26% в США, Великобритании, Италии и Германии и еще больше возрастает (до 22–48%) у тех пациентов, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [2–5]. Поэтому для стратификации риска крайне важно понимать параметры, которые predisполагают к тяжелому течению COVID-19.

По данным литературы, в настоящее время описаны следующие факторы риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции: возраст старше 60 лет, избыточная масса тела, мужской пол, хронические заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, онкологические заболевания [6–8]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как проявление нарушенного метаболического статуса пациентов также рассматривается как возможный фактор риска [9].

В большом количестве публикаций, опираясь на уровень печеночных ферментов, авторы говорили о поражении печени при COVID-19. В качестве причин рассматривались прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2, реактивация предрасполагающих заболеваний печени, гипоксия, иммунные нарушения, лекарственное повреждение печени, нарушение метаболических процессов в печени, микротромбоангиопатия [10, 11]. Также существует мнение, что повышение сывороточного уровня у пациентов с COVID-19 не связано непосредственно с поражением печени [12].

В случае выполнения компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости госпитализированным пациентам с COVID-19 частой находкой являлась сниженная плотность печени [13], что привело к дальнейшему исследованию этого феномена. **Цель исследования** – оценка влияния показателей плотности печени на тяжесть течения COVID-19.

## Материалы и методы

Дизайн исследования: наблюдательное ретроспективное одноцентровое когортное исследование.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- подтвержденный COVID-19 (методом полимеразной цепной реакции);
- наличие лабораторных данных: клинический анализ крови; биохимический анализ крови – С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ); коагулограмма – фибриноген;
- наличие инструментального обследования: КТ органов грудной клетки (ОГК) на момент поступления в стационар и в динамике.

Критерии невключения/исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- беременность;
- отсутствие признаков поражения легких по данным КТ ОГК;
- туберкулез с поражением легких;
- онкологические заболевания с поражением легких и/или печени;

- цирроз печени;
- наличие инородных тел после хирургических вмешательств на печени;
- спленэктомия в анамнезе.

Материалом для проведения исследования являются данные пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции в «красной зоне» УКБ №1 и поступивших в сроки с апреля 2020 по июнь 2020 г.

**Основной исход исследования.** Первичная конечная точка – тяжелое течение COVID-19 согласно 6 версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Вторичная конечная точка – летальный исход COVID-19.

Для разделения пациентов по группам использовались следующие критерии согласно 6 версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»:

Группа 1 – пациенты со среднетяжелым течением COVID-19:

- лихорадка выше 38°C;
- частота дыхательных движений более 22 уд/мин;
- одышка при физических нагрузках;
- поражение легких (подтвержденное с помощью КТ ОГК);
- уровень насыщения крови кислородом,  $SpO_2 < 95\%$ ;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

Группа 2 – пациенты с тяжелым течением COVID-19:

- частота дыхательных движений более 30 уд/мин;
- $SpO_2 \leq 93\%$ ;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  мм рт. ст.;
- прогрессирование изменений в легких, типичных для COVID-19-пневмонии, по данным рентгенографии и/или КТ ОГК, в том числе увеличение распространенности выявленных изменений более чем на 25%, а также появление признаков других патологических состояний.

Группа 3 – пациенты с летальным исходом COVID-19.

В исследовании оценивали следующие характеристики пациентов:

- Стандартное клиническое обследование: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие/отсутствие ГБ, СД 2-го типа, значения  $SpO_2$ .
- Лабораторные данные: уровень лейкоцитов (референс:  $4,00-11,00 \times 10^9/л$ ), лимфоцитов (референс:  $1,00-3,7 \times 10^9/л$ ), фибриноген (референс: 1,8–4,0 г/л), СРБ (референс: 0–5 мг/л), АЛТ (референс: 10–40 ед/л), АСТ (референс <50 ед/л).
- Инструментальные данные, КТ ОГК: тяжесть поражения легких согласно принятой в Российской Федерации шкале «КТ 0–4», плотность печени, отношение плотности печени к плотности селезенки.

**Оборудование и КТ-протокол.** Исследования выполнены на компьютерных томографах Toshiba Aquilion One (Canon, Япония) и Toshiba Aquilion One 640 (Canon, Япония). Использовался стандартный протокол: напряжение – 120 кВ; сила тока настраивается автоматически в зависимости от топограммы; направление сканирования – от диафрагмы к верхушкам легких; поле обзора (FOV) – 500 мм; толщина срезов – от 0,5 до 1 мм; фильтр реконструкции (kernel) – FC56/FC30. Сканирование выполнялось при задержке дыхания на глубине вдоха.

Для быстрой оценки изменений в легких, выявленных при КТ ОГК, рекомендована так называемая «эмпирическая» визуальная шкала. Данный метод оценки основан на

Таблица 1. Оценка категории изменений легочной ткани при COVID-19 по данным КТ ОГК.

Категория изменений	Основные проявления вирусного поражения легких
«КТ-0»	Норма и отсутствие КТ-признаков вирусного поражения легких на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза
Легкая «КТ-1»	Зоны уплотнения по типу «матового стекла». Вовлечение паренхимы легкого $\leq 25\%$
Среднетяжелая «КТ-2»	Зоны уплотнения по типу «матового стекла». Вовлечение паренхимы легкого 25–50%
Тяжелая «КТ-3»	Зоны уплотнения по типу «матового стекла». Зоны консолидации. Вовлечение паренхимы легкого 50–75%. Увеличение объема поражения на 50% за 24–48 ч на фоне дыхательных нарушений, если исследования выполняются в динамике
Критическая «КТ-4»	Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Гидроторакс (двусторонний, преобладает слева). Вовлечение паренхимы легкого $\geq 75\%$

визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани [14]. Шкала имеет 5 градаций с шагом в 25% поражения и начинается с 0% (КТ-0). Процент поражения оценивается отдельно по каждому легкому. Категория изменений (табл. 1) определяется по легкому с наибольшим поражением (вне зависимости от наличия постоперационных изменений). В 2020 г. шкала адаптирована для практического применения и валидирована [15–17].

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на заседании от 09.12.2021 (выписка №22-21 из протокола заседания).

**Статистический анализ.** Для анализа данных использовали программную среду и язык R 4.2.0. Нормальность распределения устанавливали с помощью теста Шапиро–Уилка. Для переменных с нормальным распределением указано среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение. Для переменных с распределением, отличающимся от нормального, указаны медиана и межквартильный интервал.

Корреляционный анализ выполнен с применением коэффициентов корреляции Пирсона (для данных с нормальным распределением) и Спирмена (для данных с распределением, отличным от нормального). Сравнение плотности печени и отношения плотности печени к плотности селезенки при первичной и повторной КТ ОГК выполнялось с помощью вычисления одностороннего критерия Вилкоксона для парных переменных. Сравнительный анализ между группами для нормально распределенных количественных признаков проводился с помощью ANOVA Фишера; для переменных с распределением, отличающимся от нормального, – с помощью теста Краскела–Уоллиса. Для выполнения дисперсионного анализа использован пакет R ggstatsplot.

Независимое влияние параметров рассчитано с помощью логистического регрессионного анализа. Уровнем статистической значимости во всех случаях считалось значение  $p < 0,05$ , для множественных сравнений использована поправка Бенджамини–Хохберга.

## Результаты

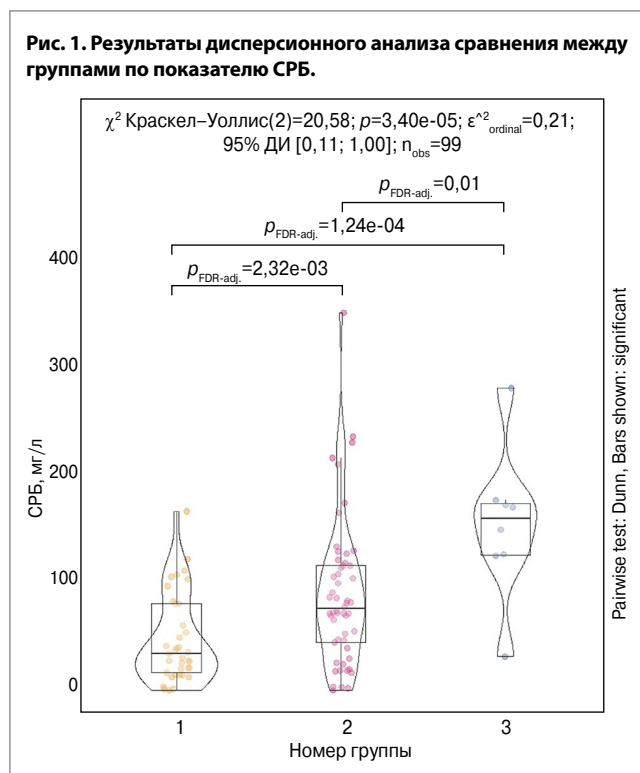
Проанализировано 430 историй болезней пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу COVID-19. После применения критериев включения/исключения объем выборки составил 99 человек (52 женщины, 47 мужчин, медиана возраста – 57 лет [51; 67]). Сформированы 3 группы сравнения (табл. 2).

Все группы достоверно различались по уровню СРБ (рис. 1), для групп 1 и 2  $p < 0,001$ , для групп 1 и 3  $p < 0,001$ , для групп 2 и 3  $p = 0,01$ .

Таблица 2. Характеристика групп

Параметр	Группа 1 (n=37)	Группа 2 (n=52)	Группа 3 (n=8)
Половой состав	Жен 24	Жен 26	Жен 2
	Муж 13	Муж 26	Муж 6
Возраст, лет	54,35 $\pm$ 12,3	57,8 $\pm$ 13,5	68,5 $\pm$ 12,2
Пациенты с лишним весом (ИМТ – от 25 до 30 кг/м <sup>2</sup> ), абс.	16	18	2
Ожирение 1-й степени (ИМТ – от 25 до 30 кг/м <sup>2</sup> ), абс.	7	13	3
Ожирение 2-й степени (ИМТ – от 35 до 40 кг/м <sup>2</sup> ), абс.	3	9	–
Ожирение 3-й степени (ИМТ – от 40 кг/м <sup>2</sup> ), абс.	–	4	1
SpO <sub>2</sub> , %	95,8 $\pm$ 1,6	94 [92; 95]	86 $\pm$ 7,6
Пациенты с СД, абс.	5	21	3
Пациенты с ГБ, абс.	17	31	4
Пациенты с СД и ГБ, абс.	2	17	2
<i>Лабораторные показатели</i>			
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7; 6,3]	5,4 [5,0; 6,4]	6,8 [5,55; 12,93]
СРБ, мг/л	35 [17; 81]	76,45 [45,5; 117,0]	154,8 $\pm$ 69,73
Фибриноген, г/л	5,1 [4,4; 6,45]	6,7 $\pm$ 2,37	6,245 $\pm$ 2,3
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мл	5,0 [4,2; 5,9]	5,6 [4,2; 7,55]	6,1 [5,55; 8,25]
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /мл	1,44 $\pm$ 0,52	1,1 [0,825; 1,575]	0,99 $\pm$ 0,41
АЛТ, ед/л	27 [19; 40]	33,5 [26,5; 53,5]	55,25 $\pm$ 30,66
АСТ, ед/л	30 [26; 43]	36 [32; 56]	59,0 $\pm$ 32,2
<i>Данные при КТ ОГК при поступлении</i>			
Нет признаков вирусного поражения легких, абс.	–	–	–
Поражение легких <25%, абс.	6	1	–
Поражение легких 25–50%, абс.	31	6	–
Поражение легких 50–75%, абс.	–	39	4
Поражение легких >75%, абс.	–	8	4
Плотность печени, HU	49,4 $\pm$ 8,35	43,3 [31,3; 49,0]	28,74 $\pm$ 17,3
Отношение плотности печени к плотности селезенки	1,1 $\pm$ 0,2	0,94 [0,71; 1,05]	0,54 $\pm$ 0,34
<i>Данные при КТ ОГК в динамике</i>			
Нет признаков вирусного поражения легких, абс.	2	–	–
Поражение легких <25%, абс.	17	2	–
Поражение легких 25–50%, абс.	18	19	–
Поражение легких 50–75%, абс.	–	27	–
Поражение легких >75%, абс.	–	6	–
Плотность печени, HU	51,8 [48,1; 57,1]	52,1 [43,7; 56,4]	–
Отношение плотности печени к плотности селезенки	1,14 [1,0; 1,3]	1,12 [0,93; 1,25]	–
Дни между исследованиями КТ ОГК	10,0 $\pm$ 2,8	7,0 [6,25; 10,0]	–





Также отмечены различия между группами в показателях КТ-плотности печени при поступлении, причем как при измерении непосредственно плотности печени (рис. 2), так и при использовании отношения плотности печени к плотности селезенки (рис. 3).

При расчете корреляции между тяжестью течения COVID-19 и параметрами выборки (табл. 3) отмечена слабая положительная связь для показателя СРБ, слабая отрицательная связь для КТ-плотности печени при поступлении, отрицательная связь средней силы для показателя отношения плотности печени к плотности селезенки при поступлении и значении  $\text{SpO}_2$ .

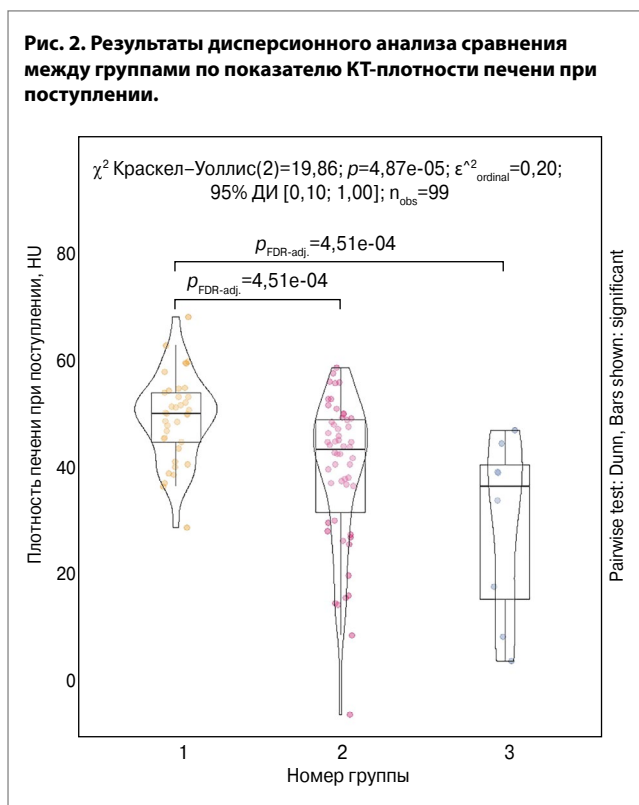
Выполнен однофакторный регрессионный анализ для параметров, связанных с тяжестью течения COVID-19, достоверно на тяжесть COVID-19 влияли ИМТ выше  $30 \text{ кг/м}^2$  [отношение шансов – ОШ 2,53 (95% доверительный интервал – ДИ 1,05–6,1);  $p=0,034$ ], сниженная плотность печени при поступлении, причем как непосредственного показателя плотности печени менее 40 HU [ОШ 3,99 (95% ДИ 1,45–10,92);  $p=0,004$ ], так и отношения плотности печени к плотности селезенки менее 0,8 [ОШ 11,05 (95% ДИ 2,43–50,22);  $p<0,001$ ].

Затем проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого установлено, что на тяжесть COVID-19 влияло отношение плотности печени к плотности селезенки по данным КТ при поступлении [ОШ 12,18 (95% ДИ 1,67–89,07);  $p=0,008$ ]. При этом ни один из названных факторов не является предиктором летального исхода COVID-19 ( $p>0,05$ ).

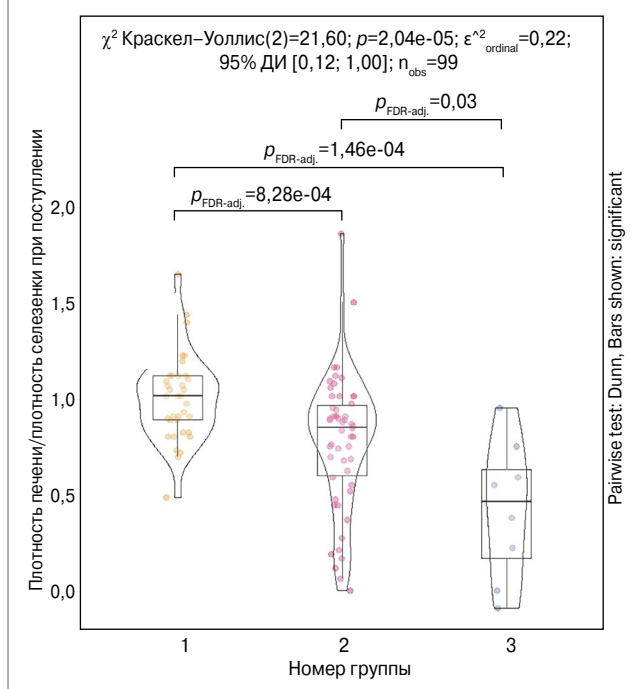
## Обсуждение

Мы выдвинули гипотезу, согласно которой сниженная плотность печени может быть предиктором тяжелого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции. Наша гипотеза подтвердилась частично: главным результатом проведенного исследования стало доказательство того, что сниженная плотность печени при поступлении является предиктором тяжелого течения COVID-19. Однако ни КТ-плотность печени  $<40 \text{ HU}$ , ни снижение отношения КТ-плотности печени к КТ-плотности селезенки не связаны с летальным исходом новой коронавирусной инфекции.

К снижению плотности печени по данным КТ менее 40 HU приводит накопление жира более 14% [18], однако



**Рис. 3. Результаты дисперсионного анализа сравнения между группами по показателю отношения плотности печени к плотности селезенки при поступлении.**



стеатоз не является самостоятельным заболеванием. В связи с этим при обнаружении снижения плотности печени у пациентов с COVID-19 высока вероятность предшествующего заболевания печени, либо снижение ее плотности произошло на фоне ситуационных событий, например алкогольного или лекарственного повреждения. В настоящее время вопрос о том, что предшествующее заболевание печени является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19, остается дискуссионным. По мнению одних авторов, пациенты с установленными до новой коронавирусной инфекции заболеваниями печени редко

Таблица 3. Коэффициенты корреляции для тяжести течения COVID-19 и параметров выборки

Вид исследования	Коэффициент корреляции	<i>p</i>
Возраст*	0,24	0,018
Пол	-0,22	0,028
Наличие артериальной гипертензии	0,08	0,4
Наличие СД 2-го типа	0,25	0,01
ИМТ	0,22	0,31
Уровень глюкозы	0,23	0,02
Уровень СРБ	<i>0,445</i>	<i>&lt;0,001</i>
Уровень фибриногена	0,23	0,023
Число лейкоцитов	0,23	0,023
Число лимфоцитов	-0,27	0,006
Плотность печени при поступлении	-0,45	<i>&lt;0,001</i>
Плотность печени/плотность селезенки при поступлении	-0,46	<i>&lt;0,001</i>
SpO <sub>2</sub>	-0,54	<i>&lt;0,001</i>
АЛТ	0,24	0,015
АСТ	0,25	0,012

\*Для параметра «возраст» указан коэффициент корреляции Пирсона, для остальных – коэффициент корреляции Спирмена. Курсивом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

встречаются в стационаре [19, 20], в то время как для других наличие предсуществующего заболевания является показателем большей вероятности плохого исхода [21, 22].

В исследовании P. Lei и соавт. на выборке из 115 пациентов с COVID-19 показано, что тяжесть течения COVID-19 коррелирует с АСТ, СРБ и снижением плотности печени (отношение плотности печени к плотности селезенки) по данным мультиспиральной КТ ОГК [23]. Результат частично повторен в нашем исследовании на выборке схожего размера, однако только в части плотности печени. Ни СРБ, ни показатели печеночных трансаминаз не были предикторами тяжелого течения или летального исхода. Это можно объяснить использованием в нашем исследовании анализов крови пациентов, взятых при поступлении, тогда как разгар заболевания нередко приходился на дальнейший период госпитализации, когда и достигаются максимальные показатели как СРБ, так и АЛТ с АСТ.

Y. Uchida и соавт. в своей работе также показали, что низкая КТ-плотность печени при поступлении коррелировала с тяжестью заболевания пациентов COVID-19 во время госпитализации. При этом КТ-плотность печени была ниже в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сравнении с пациентами групп легкой и средней степени тяжести COVID-19 [24]. Этот результат воспроизводим и в нашем исследовании: плотность печени значимо ниже в группе пациентов с летальным исходом, при этом показатели плотности у группы с тяжелым течением также ниже в сравнении с группой среднетяжелого течения (см. рис. 3). При этом в нашей работе плотность печени не коррелировала с летальным исходом, в отличие от работы S. Parlak и соавт., где низкая плотность печени являлась предиктором летального исхода [25].

E. Guler и соавт. оценивали изменение отношения плотности печени к плотности селезенки на КТ в группе с прогрессирующим течением поражения легких и группе без увеличения объема вовлечения легочной ткани [26]. Установлено, что средний показатель отношения плотности печени к плотности селезенки при поступлении в прогрессирующей группе был ниже, чем в непрогрессирующей, но статистически незначимо ( $p=0,547$ ). Это отличается от результатов нашего исследования, что может быть обусловлено разницей в размере выборки (27 vs 99).

В систематическом обзоре M. Zanon и соавт. рассмотрели данные литературы на предмет результатов аутопсий пациентов с COVID-19 и оценки состояния печени [27].

Всего в исследовании проанализированы 994 результата аутопсии. Анамнестически предшествующие заболевания печени описаны в 61 (6%) случае, включая 28 случаев НАЖБП, 19 случаев неуточненной хронической болезни печени, 11 случаев цирроза и по одному случаю гепатита В и С. В 161 случае ИМТ превышал 30 кг/м<sup>2</sup>, что также может свидетельствовать о наличии у данных пациентов НАЖБП. При этом наиболее частыми находками при гистологическом исследовании печени были застойные явления (в 420 случаях) и стеатоз (в 409 случаях). Также в 190 случаях описан гепатит, в 178 – воспаление в области портальных трактов, в 149 – фиброз, в 121 – микротромбы. При этом, принимая во внимание систематически низкую выявляемость НАЖБП в популяции [28], можно предположить, что часть пациентов со стеатозом в статье M. Zanon и соавт. также относились к этой категории. Несмотря на то, что стеатоз печени не всегда соответствует диагнозу НАЖБП и может развиваться при ряде других нозологий, его распространенность у умерших пациентов с COVID-19 (41%) показывает важность полноценной и своевременной диагностики заболеваний печени.

КТ ОГК с определением тяжести поражения легких по шкале КТ 0–4 выполняется подавляющему большинству пациентов с COVID-19. Результаты оценки вовлеченности легких позволяют выявлять пациентов с тенденцией к более тяжелому течению заболевания и госпитализации [16, 17]. При этом не только тяжесть поражения легких на первичной КТ может быть предиктором тяжелого течения, но и прогрессирование вовлечения легких в динамике [29]. Учитывая сказанное, поиск дополнительных предикторов тяжелого течения по результатам КТ экономически выгоден ввиду отсутствия дополнительного обследования.

Как показано в ранее выполненной работе, наличие и течение новой коронавирусной инфекции с поражением легких не влияет на плотность печени [30]. Таким образом, сниженная плотность печени по данным КТ при обследовании пациента с COVID-19 может служить предиктором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Использование низкой плотности печени как фактора риска не требует дополнительного лабораторного обследования и согласно как результатам нашего исследования, так и данным литературы является достоверным предиктором тяжелого течения COVID-19. При этом большей силой обладает не прямая оценка плотности печени, а показатель отношения плотности печени к плотности селезенки.

**Ограничения исследования.** Ограничениями исследования стали малая выборка, неравнозначные размеры групп. Кроме того, отсутствие данных о состоянии печени до развития COVID-19 ограничивает интерпретацию причинно-следственных связей. Также к ограничениям относится распределение пациентов по группам в соответствии с критериями, актуальными на момент нахождения пациентов в стационаре.

## Заключение

Сниженная плотность печени по данным КТ при обследовании пациента с COVID-19 может служить предиктором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

**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.** Статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИР №4 «Опportunистический скрининг социально значимых и иных распространенных заболеваний» (ЕГИСУ №123031400009-1).

**Funding source.** This paper was prepared by a group of authors as a part of the research and development effort titled "Opportunistic screening of socially significant and other common diseases" (USIS №123031400009-1).

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на заседании от 09.12.2021 (выписка №22-21 из протокола заседания). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov University at the meeting of 09.12.2021 (extract №22-21 from the meeting minutes). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Роману Владимировичу Решетникову и Марии Романовне Коденко за консультацию и помощь в анализе данных. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы Ю.Ф. Шумской на тему «Потенциальные предикторы неблагоприятного исхода острой фазы новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Код специальности: 3.1.18. Наименование специальности: Внутренние болезни.

**Acknowledgment.** The authors thank Roman Vladimirovich Reshetnikov and Maria Romanovna Kodenko for their advice and assistance in data analysis. The study was conducted as part of the thesis work by YuF Shumskaya, "Potential predictors of the adverse outcome of the acute phase of the new coronavirus infection (COVID-19)". Specialty code: 3.1.18. Name of specialty: Internal Medicine.

## Литература / References

- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43(4):328-33. DOI:10.1016/j.bj.2020.04.007
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2021;181(7):1021]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3539
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1555] [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2021;181(8):1144]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436-47. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3596
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985
- Karagiannidis C, Mostert C, Hentscher C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):853-62. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30316-7
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1031]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62]. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, et al. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2021;174(1):144]. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):33-41. DOI:10.7326/M20-3905
- Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fracanzani AL. MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(10):867-72. DOI:10.1080/17474124.2020.1801417

- Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2020;26(32):4753-62. DOI:10.3748/wjg.v26.i32.4753
- Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С. и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):427-30 [Mnatsakanyan MG, Pogromov AP, Lishuta AS, et al. Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):427-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200733
- Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529-30. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30084-4
- Shiralkar K, Chinapuvvula N, Ocazonez D. Cross-Sectional Abdominal Imaging Findings in Patients With COVID-19. *Cureus*. 2020;12(8):e9538. DOI:10.7759/cureus.9538
- Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции при COVID-19» Российское общество рентгенологов и радиологов (РОПР), Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). 2020 [Sinityn VE, Tiurin IE, Mit'kov VV. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva rentgenologov i radiologov (RORR) i Rossiiskoi assotsiatsii spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine (RASUDM) "Metody luchevoi diagnostiki pnevmonii pri novoi koronavirusnoi infektsii pri COVID-19" Rossiiskoe obshchestvo rentgenologov i radiologov (RORR), Rossiiskaia assotsiatsiia spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine (RASUDM). 2020 (in Russian)].
- Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., и др. Лучевая диагностика результатов: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 93. М., 2021 [Morozov SP, Protchenko DN, Smetanina SV, et al. Luchevaia diagnostika koronavirusnoi bolezni (COVID-19): organizatsiia, metodologiya, interpretatsiia rezul'tatov: metodicheskie rekomendatsii. Seria "Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki". Vyp. 93. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Morozov SP, Reshetnikov RV, Gombolevskiy VA, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for identifying hospitalizations for patients with COVID-19. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):5-16. DOI:10.17816/DD46818
- Morozov SP, Chernina VYu, Blokhin AI, Gombolevskiy VA. Chest computed tomography for outcome prediction in laboratory-confirmed COVID-19: A retrospective analysis of 38,051 cases. *Digital Diagnostics*. 2020;1(1):27-36. DOI:10.17816/DD46791
- Pickhardt PJ, Graffy PM, Reeder SB, et al. Quantification of liver fat content with unenhanced mdc: phantom and clinical correlation with mri proton density fat fraction. *Am J Roentgenol*. 2018;211(3):W151-7. DOI:10.2214/AJR.17.19391
- Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451-3. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.044
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- Wang X, Fang X, Cai Z, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among covid-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research*. 2020;2020/2402961. DOI:10.34133/2020/2402961
- Vila-Corcoles A, Sateu-Gracia E, Vila-Rovira A, et al. COVID-19-related and all-cause mortality risk among middle-aged and older adults across the first epidemic wave of SARS-COV-2 infection: a population-based cohort study in Southern Catalonia, Spain, March–June 2020. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1795. DOI:10.1186/s12889-021-11879-2
- Lei P, Zhang L, Han P, et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int*. 2020;14(5):733-42. DOI:10.1007/s12072-020-10087-1
- Uchida Y, Uemura H, Yamaba S, et al. Significance of liver dysfunction associated with decreased hepatic CT attenuation values in Japanese patients with severe COVID-19. *J Gastroenterol*. 2020;55(11):1098-106. DOI:10.1007/s00535-020-01717-4
- Parlak S, Çıngın E, Beşler M, Kayıpmaz A. The effect of hepatic steatosis on COVID-19 severity: Chest computed tomography findings. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(2):105. DOI:10.4103/sjg.sjg\_540\_20
- Guler E, Unal NG, Cinkooglu A, et al. Correlation of liver-to-spleen ratio, lung CT scores, clinical, and laboratory findings of COVID-19 patients with two consecutive CT scans. *Abdom Radiol*. 2021;46(4):1543-551. DOI:10.1007/s00261-020-02805-y
- Zanon M, Neri M, Pizzolitto S, et al. Liver pathology in COVID-19 related death and leading role of autopsy in the pandemic. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):200-20. DOI:10.3748/wjg.v29.i1.200
- Graffy PM, Sandfort V, Summers RM, Pickhardt PJ. Automated liver fat quantification at nonenhanced abdominal CT for population-based steatosis assessment. *Radiology*. 2019;293(2):334-42. DOI:10.1148/radiol.2019190512
- Demkina AE, Morozov SP, Vladymyrskiy AV, et al. Risk Factors for Outcomes of COVID-19 Patients: An Observational Study of 795 572 Patients in Russia. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.11.02.20224253
- Shumskaya YF, Gonchar AP, Mnatsakanyan MG, et al. Influence of Liver Attenuation on the Severity of Course COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *medRxiv*. 2023. DOI:10.1101/2023.02.27.23286488

Статья поступила в редакцию /

The article received: 20.03.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки у пациента в остром периоде ишемического инсульта. Клинический случай

Д.В. Абрамов<sup>✉1,2</sup>, А.П. Зубарев<sup>2</sup>, В.М. Афанасьев<sup>2</sup>, А.В. Смолькина<sup>1</sup>, Э.А. Каримова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», Ульяновск, Россия

## Аннотация

Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки является распространенной патологией с достаточно высокой послеоперационной летальностью, особенно при поздней диагностике. В некоторых случаях своевременная диагностика перфоративной язвы может вызывать затруднения, а результаты обследования могут оказаться противоречивыми. Классическая триада клинических признаков перфоративной язвы не всегда наблюдается у пациентов, иногда клиническая картина неясна настолько, что окончательный диагноз можно выставить только интраоперационно. В статье представлен анализ клинического случая трудной диагностики и лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки у пациента в остром периоде ишемического инсульта. Кроме этого, у пациента имелась тяжелая сопутствующая соматическая патология с высоким риском системных тромбоэмболий и одновременно высоким риском кровотечения.

**Ключевые слова:** перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, лапароскопия, периоперационный период, антикоагулянтная терапия

**Для цитирования:** Абрамов Д.В., Зубарев А.П., Афанасьев В.М., Смолькина А.В., Каримова Э.А. Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки у пациента в остром периоде ишемического инсульта. Клинический случай. Consilium Medicum. 2023;25(5):357–360.

DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202247

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

## Perforative duodenal ulcer in a patient in the acute period of ischemic stroke. Case report

Dmitriy V. Abramov<sup>✉1,2</sup>, Alexander P. Zubarev<sup>2</sup>, Valeriy M. Afanasiev<sup>2</sup>, Antonina V. Smolkina<sup>1</sup>, Elmira A. Karimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ulyanovsk, Russia

## Abstract

Perforated duodenal ulcer is a common pathology with fairly high postoperative mortality, especially in late diagnosis. In some cases, timely diagnosis of a perforative ulcer may be difficult and the results of the survey may be contradictory. The classical triad of clinical signs of perforative ulcers is not always observed in patients, sometimes the clinical picture is so unclear that the final diagnosis can only be made intraoperative. The article presents an analysis of the clinical case of difficult diagnosis and treatment of perforative duodenal ulcer in a patient in an acute period of ischemic stroke. In addition, the patient had severe concomitant somatic pathology with a high risk of systemic thromboembolism and at the same time a high risk of bleeding.

**Keywords:** perforated duodenal ulcer, ischemic stroke, venous thromboembolic complications, paroxysmal atrial fibrillation, laparoscopy, perioperative period, anticoagulant therapy

**For citation:** Abramov DV, Zubarev AP, Afanasiev VM, Smolkina AV, Karimova EA. Perforative duodenal ulcer in a patient in the acute period of ischemic stroke. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(5):357–360. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202247

## Введение

Перфоративная язва (ПЯ) развивается у 2–10% больных язвенной болезнью (ЯБ). На протяжении последних 20 лет заболеваемость ПЯ колебалась от 11,7 до 25,9 на 100 тыс.

населения. Такая ситуация сохраняется на фоне возросшей эффективности противоязвенной терапии при хроническом течении заболевания. В 2018 г. в федеральных округах Российской Федерации заболеваемость ПЯ колебалась от

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉Абрамов Дмитрий Викторович** – ассистент каф. общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии ФГБОУ ВО УлГУ, врач – анестезиолог-реаниматолог отд-ния анестезиологии и реанимации ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». E-mail: dmdockap@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4326-0904

**Зубарев Александр Петрович** – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»

**Афанасьев Валерий Михайлович** – зав. отд-нием анестезиологии и реанимации ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»

**Смолькина Antonina Васильевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии ФГБОУ ВО УлГУ. ORCID: 0000-0001-5140-7757

**Каримова Эльмира Абдуллоевна** – канд. мед. наук, нач. ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». ORCID: 0009-0008-1977-2269

**✉Dmitriy V. Abramov** – Assistant, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans. E-mail: dmdockap@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4326-0904

**Alexander P. Zubarev** – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans

**Valeriy M. Afanasiev** – Department Head, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans

**Antonina V. Smolkina** – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. ORCID: 0000-0001-5140-7757

**Elmira A. Karimova** – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans. ORCID: 0009-0008-1977-2269

11,7 до 19,5 человека на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин и женщин при ПЯ составляет 2:1. Основная часть больных – лица молодого и среднего возраста. Послеоперационная летальность при ПЯ в 2018 г. в регионах РФ колебалась от 1,45 до 23,6%, а при поступлении пациентов в стационар позже 24 ч этот показатель достигал 100%. Госпитальная летальность в целом по стране при ПЯ в 2018 г. составила 9,88%, а при поздней госпитализации – 24,59%; послеоперационная летальность – соответственно 9,09 и 25,39% [1].

В некоторых случаях своевременная диагностика ПЯ может быть затруднена, особенно у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, в связи с отсутствием возможности речевого контакта с пациентом и, следовательно, невозможностью пациентом локализовать боль в животе, а также невозможностью собрать анамнез. А результаты физикального обследования могут быть противоречивыми, особенно при прикрытой перфорации язвы или у пациентов с атипичной локализацией процесса. Боль в животе менее выражена при перфорации язв задней стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) и кардиального отдела желудка, когда его содержимое попадает в забрюшинную клетчатку или сальниковую сумку, а симптомы перитонита наблюдаются у 35–50% пациентов с ПЯ [2, 3].

Иногда пациенты с ПЯ имеют сопутствующую тяжелую неврологическую (острое нарушение мозгового кровообращения) или соматическую (фибриляция предсердий – ФП, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и др.) патологию, а также их сочетание, что увеличивает вероятность тяжелого течения ПЯ и летального исхода.

Важнейшей проблемой для пациентов с ФП является высокий риск ишемического инсульта (ИИ) и системных тромбоэмболий, которые чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке, реже – полости левого предсердия. В структуре всех тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП более 90% приходится на ИИ. Среди ИИ кардиоэмболический имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации [4].

Примерно 20% артериальных тромбозов являются фатальными, а 40% приводят к пожизненной нетрудоспособности. До 6% повторных венозных тромбоэмболий также становятся фатальными, тогда как только 3% значимых послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу. Данные факты необходимо учитывать при выборе тактики прерывания длительной антитромботической терапии в периоперационном периоде. Стратегической целью периоперационной антитромботической терапии является минимизация риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого антитромботического потенциала [5].

Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется 39–115 новых случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и 35–115 случаев тромбоза глубоких вен на 100 тыс. взрослого населения. Вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) закономерно увеличивается по мере старения. Так, в старческом возрасте ( $\geq 80$  лет) частота ВТЭО в 8 раз выше по сравнению с более молодым (50–60 лет). Среди всех умерших исходный диагноз ТЭЛА поставлен всего лишь в 7% случаев. В 59% случаев соответствующий диагноз установлен только при вскрытии, а 34% летальных исходов пришлось на долю внезапной смерти, развившейся до начала какого-либо лечения [6].

У хирургических больных риск ВТЭО зависит от травматичности (обширности) и продолжительности оперативного вмешательства. Немаловажное значение имеют соматический статус пациента на момент операции, наличие сопутствующей патологии, вид анестезии, дегидратация, а также длительность иммобилизации [7].

В некоторых случаях оценка риска и принятие решений у пациентов, нуждающихся в долгосрочной антикоагулянтной терапии, является сложной задачей, поскольку существуют соответствующие взаимосвязи между периоперационной антикоагулянтной терапией, кровотечениями, тромботическими осложнениями (инфаркт миокарда и инсульт) и смертностью [8].

В данном обзоре мы рассмотрим клинический случай атипичного течения ПЯ ДПК у пациента в остром периоде ИИ, с высоким риском ВТЭО и кардиоэмболических осложнений и одновременно высоким риском кровотечения.

## Описание случая

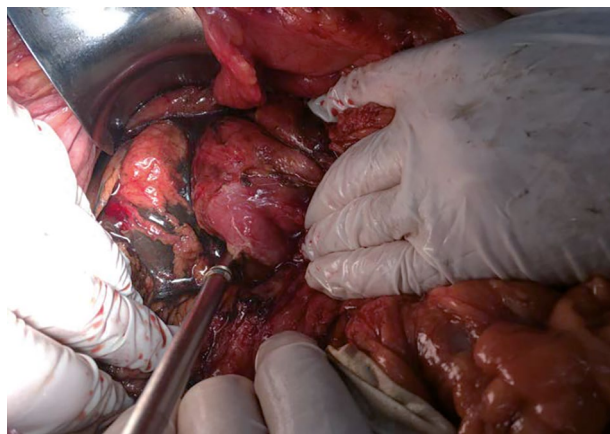
Больной С., мужчина, возраст – 67 лет, поступил на лечение в отделение медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы 16.11.2022, с диагнозом – «дисциркуляторная энцефалопатия 3-й степени. Ишемический криптогенный инсульт в правой гемисфере (от 01.11.2022). Гипертоническая болезнь III стадии 3-й степени риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2а. Хронический бронхит, субремиссия. Ожирение 2-й степени». Из неврологической симптоматики у пациента наблюдались левосторонняя гемиплегия, нарушение мочеиспускания, снижение критики. В анамнезе ЯБ и ФП не отмечено; 18.11.2022 пациенту выполнена троакарная эпицистостомия по поводу полной паталогической задержки мочи. А 21.11.2022 пациент с клиникой перитонита неясной этиологии переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) с целью предоперационной подготовки.

При поступлении отмечается выраженная дегидратация (гемоконцентрация: гематокрит – 52,3%, гемоглобин – 177 г/л, центральное венозное давление резко отрицательное), на электрокардиограмме – ФП (пароксизм менее 48 ч) на фоне относительно стабильной гемодинамики, одышка – до 30 дыханий в 1 мин,  $SpO_2$  – 89%. При рентгенографии наблюдаются признаки частичной кишечной непроходимости, свободного газа в брюшной полости не обнаружено. В ходе предоперационной подготовки состояние стабилизировано, проведена инфузионная терапия, декомпрессия желудка, восстановлен синусовый ритм (введение раствора амиодарона в дозе 300 мг внутривенно капельно), при оксигенотерапии уменьшилась одышка и восстановилась сатурация до 98%. После этого больной поступил в операционную с диагнозом – «тромбоз мезентериальных сосудов кишечника? Ятрогенное повреждение кишечника при выполнении троакарной эпицистостомии 18.11.2022?».

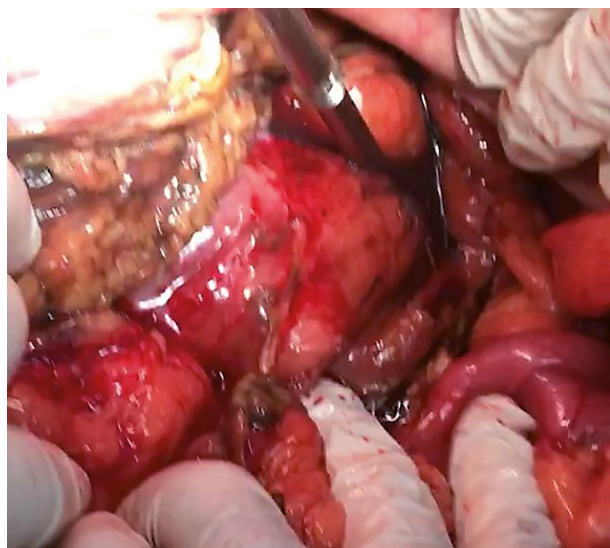
В связи с неясной клинической картиной под общей неингаляционной анестезией выполнена лапароскопия брюшной полости. При ревизии выявлена жидкость грязно-коричневого цвета в правой подвздошной области. После этого выполнена средне-срединная лапаротомия. При ревизии в правой подвздошной области над лоном обнаружена жидкость грязно-коричневого цвета без резкого запаха, в объеме 350 мл. Тонкий кишечник спавшийся, перистальтика удовлетворительная, пульсация на сосудах тонкого кишечника сохранена. Тонкий кишечник осмотрен на всем протяжении, дефектов стенки кишки не выявлено. По эпицистостоме введен раствор бриллиантовой зелени, затеков указанного цвета не выявлено. Ревизировать толстый кишечник детально не удалось. Разрез на брюшной стенке продолжен кверху. При ревизии по правому боковому каналу в брюшине вдоль латеральной поверхности восходящего отдела толстой кишки на границе верхней и средней ее трети обнаружено отверстие размером до 2,5 см, из которого выделялась жидкость указанного выше характера. При дальнейшей ревизии в области мезоколон найдена полость, распространяющаяся до илеоцекального угла ретроперитонеально. Полость эвакуирована отсосом (рис. 1).

В последующем обнаружен ход, проявляющийся имбицией окружающих тканей нисходящего отдела ДПК

**Рис. 1. Эвакуация полости, распространяющейся до илеоцекального угла ретроперитонеально, при лапароскопии брюшной полости.**



**Рис. 2. Следы фибрина луковицы ДПК, инфильтрация и отечность стенки ДПК.**



вдоль задней ее стенки. При разделении имбибированных тканей грязного цвета на верхней стенке луковицы с переходом на переднюю выявлено отверстие 0,8 на 0,3 см (рис. 2). В верхней ее части язвенный дефект прикрыт стенкой желчного пузыря. Вдоль луковицы ДПК имеются следы фибрина, стенка ДПК инфильтрирована, отечная.

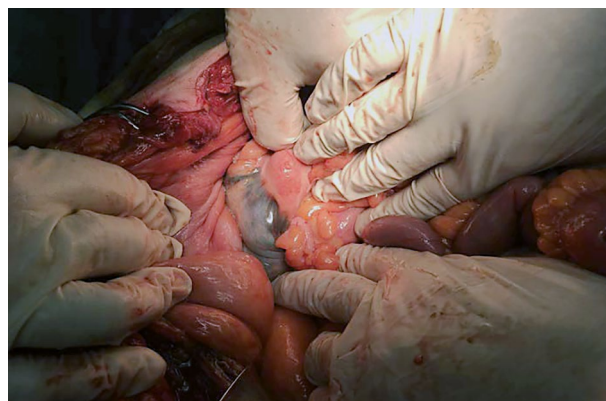
Область подпеченочного пространства осушена, трижды промыта. За дефект до связки Трейца заведен зонд. В последующем дефект ушит узловыми капроновыми швами в поперечном направлении. Поверх подшит малый сальник. Брюшная полость полностью осушена, трижды промыта раствором хлоргексидина, вновь осушена. При ревизии возле илеоцекального угла дополнительно вскрыт забрюшинный затек, затем осушен, промыт (рис. 3).

Послеоперационный диагноз – «ЯБ ДПК, осложненная прикрытой перфорацией с распространением в мезоколон. Вскрывшийся затек в брюшную полость. Вторичный местный серозно-фибринозный перитонит подпеченочного пространства».

После операции больной переведен в палату интенсивной терапии ОАР.

После назначения стандартной инфузионной, антибактериальной, дезинтоксикационной терапии перед врачами анестезиологами-реаниматологами возникла очень трудная задача, связанная с назначением антикоагуляци-

**Рис. 3. Вскрытый забрюшинный затек, осушенный и промытый.**



онной терапии. С одной стороны, проведена оценка риска ВТЭО по шкале Caprini – 17 баллов (очень высокий риск) и по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHA2DS2-VASc – 7 баллов, что является показанием к назначению антикоагулянтов [4–6]. После восстановления синусового ритма у больного наблюдались частые наджелудочковые экстрасистолы и единичные желудочковые экстрасистолы при поддерживающей терапии амиодароном, что являлось специфическим «маркером» нестабильности ритма и возможного возникновения ФП в раннем послеоперационном периоде [4].

С другой стороны, согласно классификации инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений абдоминальная хирургия и хирургия полости таза являются вмешательствами высокого риска кровотечений [5, 8]. Также при оценке по шкале риска кровотечений по шкале HAS-BLED получено 5 баллов (высокий риск кровотечений) [5]. И в данном случае рекомендовано как минимум отложить назначение антикоагулянтов до 48 ч [5]. Кроме этого, у больного имелся диагноз – «хроническая болезнь почек IV стадии (скорость клубочковой фильтрации – 24/мл/1,73 м<sup>2</sup>), а также выраженная гипопропротеинемия (общий белок – 47 г/л, альбумин – 25,7 г/л)», а также низкий уровень протромбинового индекса (51,4%), который после гемотрансфузии свежезамороженной плазмы пришел в норму (74,8%).

В данном случае у лечащего врача возникает два вопроса. Возможно ли проводить антикоагулянтную терапию? И если да, то каким препаратом?

Что касается первого вопроса, то в данном случае необходимо сравнить риски летального исхода при ТЭЛА и кардиоэмболическом ИИ с риском летального исхода в связи с возможным послеоперационным кровотечением, в данном случае риск ТЭЛА оказался значительно выше. Также если исходить из своевременности диагностики и возможности лечения данных осложнений, то при наличии визуального контроля за отделяемым из улавливающих дренажей и назогастрального зонда, за состоянием повязок и послеоперационной раны мы сможем своевременно диагностировать начавшееся послеоперационное кровотечение. И одновременно будет очень сложно заподозрить развитие ИИ, если больной находится на продленной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде. А для того чтобы подтвердить диагноз ИИ, нам потребуется проведение компьютерной томографии головы (или компьютерной томографии-ангиопульмонографии при ТЭЛА), что сопряжено с трудностями при транспортировке больного на искусственной вентиляции легких. При возникновении послеоперационного кровотечения у нас имеется достаточно большой спектр методов лечения

(отмена антикоагулянтов и возможное назначение антидота для прерывания эффектов антикоагулянтов, наложение гемостатических швов при кровотечении из послеоперационной раны, гемотрансфузионная терапия и повторная лапаротомия для остановки интраабдоминального кровотечения при его возникновении). При развитии у больного ИИ или ТЭЛА наши возможности будут ограничены только двумя методами: тромболитической терапией, которая имеет множество противопоказаний (особенно в данном случае), и хирургическими методами лечения: катетерная фрагментация (аспирация) или открытая тромбэктомия. И нами принято решение проводить раннюю терапию антикоагулянтами.

Для ответа на второй вопрос мы исходили из того, что у больного ФП диагностирована впервые при поступлении в ОАР, и до этого он не получал терапию варфарином и новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). А с учетом отсутствия значимых стенозов в магистральных артериях головы (по данным ультразвуковой диагностики), ИИ от 01.11.2022 с большой вероятностью имел кардиоэмболическую этиологию, и, следовательно, больному должна быть назначена длительная антикоагулянтная терапия варфарином или НОАК. Но в раннем послеоперационном периоде мы должны использовать парентеральные антикоагулянты [5]: это или нефракционированный гепарин, или низкомолекулярный гепарин. В данной клинической ситуации мы выбрали нефракционированный гепарин в связи с более коротким периодом действия (4–6 ч при подкожном введении), а также наличием эффективного антидота (протамина сульфата). Мы использовали гепарин подкожно, в профилактической дозе под контролем активизированного частичного тромбопластинового времени. Послеоперационный период протекал без особенностей. В дальнейшем пациент переведен на терапию профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина, а после перевода в хирургическое отделение назначена терапия НОАК. В результате проведенного лечения у пациента не диагностировано ни геморрагических осложнений, ни ВТЭО или повторного ИИ. После окончания лечения и реабилитации больной выписан из стационара на амбулаторный этап оказания медицинской помощи.

## Обсуждение

Классическая триада клинических признаков ПЯ не всегда наблюдается у пациентов, особенно с сопутствующей тяжелой соматической и неврологической патологией. Иногда клиническая картина неясна настолько, что окончательный диагноз может быть выставлен только интраоперационно. Поэтому целесообразно I этапом провести лапароскопию, чтобы определиться с дальнейшим объемом оперативного вмешательства.

Иногда у пациента наблюдается сочетание разнонаправленных факторов риска, поэтому не всегда возможно полное соблюдение клинических рекомендаций. При наличии у больного одновременно высокого риска ВТЭО и высокого риска кровотечения нужно оценить, какой из этих рисков превалирует в данный момент, определить возможность своевременной и точной диагностики осложнений, если они возникнут, а также возможность коррекции и эффективного лечения этих осложнений. Препаратом выбора в таких неоднозначных ситуациях является гепарин как антикоагулянт, имеющий короткий период действия и эффективный антидот – протамина сульфат.

## Заключение

При неясной клинической картине «острого живота» оперативное вмешательство целесообразно начинать с лапароскопии.

У больных с одновременно высоким риском ВТЭО и высоким риском кровотечения при назначении антикоагулянтной терапии препаратом выбора является гепарин.

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

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

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

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

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

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

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

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

## Литература/References

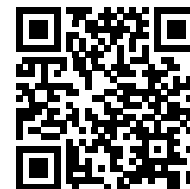
1. Клинические рекомендации «Прободная язва – 2021-2022-2023» (22.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. М., 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Probodnaia iazva – 2021-2022-2023" (22.06.2021). Utverzhdeny Minzdravom RF. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Moller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Moller AM. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(7-8):785-805. DOI:10.3109/00365521003783320
3. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3.
4. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых – 2020-2021-2022» (10.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. М., 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Fibrillatsiia i trepetanie predserdii u vzroslykh – 2020-2021-2022" (10.06.2021). Utverzhdeny Minzdravom RF. Moscow, 2021 (in Russian)].
5. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019;1:7-19 [Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Afonchikov VS, et al. Perioperatsionnoe vedenie patsientov, poluchaiushchikh dlitel'nuu antitromboticheskuiu terapiu. Klinicheskie rekomendatsii Federatsii anesteziologov i reanimatologov Rossii. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova.* 2019;1:7-19 (in Russian)].
6. Панченко Е.П., Балахонova Т.В., Данилов Н.М., и др. Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2021;1:44-77 [Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and management of pulmonary embolism Eurasian association of cardiology (EAC) clinical practice guidelines (2021). *Eurasian heart journal.* 2021;1:44-77 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77
7. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений. *Флебология.* 2015;9(4):2-52 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii. *Flebologia.* 2015;9(4):2-52 (in Russian)].
8. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270

Статья поступила в редакцию /

The article received: 20.05.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:  
24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов<sup>✉</sup>, А.Ю. Ефремова, В.В. Мирцхулава

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

## Аннотация

Эпидемиологические, эндоскопические и патофизиологические исследования подтверждают взаимосвязь между ожирением и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). При ожирении данное заболевание характеризуется более тяжелым течением, имеет клинические и патофизиологические особенности. При лечении ГЭРБ необходимо использовать индивидуализированный комплексный подход, который заключается в комбинированном применении диетотерапии, изменении образа жизни и в лекарственной терапии. Основой фармакотерапии ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы, положительно влияющие на качество жизни и отдаленный прогноз. При этом фармакодинамические и фармакокинетические особенности обуславливают преимущество молекулы рабепразола у пациентов с ожирением, включая минимальный риск межлекарственных взаимодействий.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, ожирение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол

**Для цитирования:** Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ефремова А.Ю., Мирцхулава В.В. Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):361–367. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202289

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Features of GERD therapy in obese patients: A review

Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov<sup>✉</sup>, Anastasia Yu. Efremova, Vakhtang V. Mirtskhulava

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Epidemiological, endoscopic and pathophysiological studies confirm the relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) and is characterized by a more severe course, has clinical and pathophysiological features. In the treatment of GERD, it is necessary to use an individualized integrated approach, which consists in the combined use of diet therapy, lifestyle changes and drug therapy. The basis of pharmacotherapy for GERD are proton-pump inhibitors that positively affect the quality of life and long-term prognosis. At the same time, pharmacodynamic and pharmacokinetic features determine the advantage of the rabeprazole molecule in obese patients, including the minimal risk of drug-drug interactions.

**Keywords:** GERD, obesity, proton-pump inhibitors, rabeprazole

**For citation:** Bakulina NV, Tikhonov SV, Efremova AYU, Mirtskhulava VV. Features of GERD therapy in obese patients: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):361–367. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202289

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности занимает лидирующую позицию среди заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. За последние 20 лет в мире отмечен устойчивый рост распространенности рефлюксной болезни. По результатам мета-анализа 2020 г., у 13,98% населения земного шара выявляется ГЭРБ (95% доверительный интервал 12,47–15,56) [2]. Распространенность рефлюксной болезни имеет существенные региональные различия. Наиболее часто данное заболевание диагностируется у жителей Саудовской Аравии (45,4%), наиболее редко – в Китае (4,2%). В странах Западной Европы ГЭРБ страдает 8,8–33,1% популяции, в Российской Федерации – 11,3–23,6% [3, 4]. Одним из основных факторов риска возникновения и неблагоприятного течения ГЭРБ признается ожирение [5]. У таких пациентов риск ГЭРБ, включая такие осложнения, как эрозивный эзофагит (ЭЭ), пищевод Барретта и аденокарцинома, увеличивается более чем на 50% [6].

Ожирение – пандемия XXI в. Во всем мире им страдают около 650 млн человек, при этом заболеваемость увеличи-

вается [7]. С 1975 по 2014 г. распространенность ожирения выросла в 3 раза. Прогнозируется, что к 2025 г. данным заболеванием будет страдать каждый пятый житель Земли [8]. Результаты отечественного популяционного исследования ЭССЕ-РФ демонстрируют высокую распространенность избыточного веса (индекс массы тела – ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>) и ожирения (ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>) в РФ – 60 и 29,7% популяции соответственно [9].

Лечение ГЭРБ многокомпонентно и включает в себя диету, изменение образа жизни, фармакологическое и в некоторых ситуациях хирургическое лечение [10, 11]. В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями препаратами 1-й линии у пациентов с ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Они значимо превосходят по эффективности другие варианты кислотосупрессивной терапии и имеют благоприятный профиль безопасности [11]. Несмотря на значимые преимущества перед другими классами препаратов, в медицинском сообществе обсуждается проблема неудовлетворительной эффективности ИПП. Беспокоящие клинические симптомы или повреждение

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Тихонов Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

**Бакулина Наталья Валерьевна** – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Ефремова Анастасия Юрьевна** – студентка 5 курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Мирцхулава Вахтанг Вахтангович** – студент 5 курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

<sup>✉</sup>**Sergey V. Tikhonov** – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5720-3528

**Natalia V. Bakulina** – D. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0003-4075-4096

**Anastasia Yu. Efremova** – Student, Mechnikov North-Western State Medical University

**Vakhtang V. Mirtskhulava** – Student, Mechnikov North-Western State Medical University



дистального отдела пищевода может сохраняться у 20–40% пациентов с ГЭРБ на фоне лечения [12]. Под рефрактерной ГЭРБ понимают персистирование симптомов на фоне двойных доз ИПП не менее 12 нед. Рефрактерное течение отмечается чаще при неэрозивной ГЭРБ – до 40–50% пациентов, чем при ЭЭ – до 6–15% [13].

Причины рефрактерного течения ГЭРБ многообразны: с пациентами связаны недостаточная приверженность терапии, включая несоблюдение времени и кратности приема ИПП, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4, отвечающих за метаболизм ИПП, ожирение и другие факторы.

Рефрактерность к ИПП может быть обусловлена патогенетическими особенностями ГЭРБ – повышенным количеством преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, постпрандиальным кислотным карманом, смешанными гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР). Нередкой причиной низкой эффективности ИПП является наличие альтернативного диагноза: эозинофильного эзофагита, инфекционного эзофагита, ахалазии кардии, синдрома Золлингера–Эллисона, гиперчувствительного пищевода и функциональной изжоги [14]. Ожирение – одна из наиболее частых модифицируемых причин рефрактерного течения ГЭРБ, обуславливающая снижение эффективности терапии.

### ГЭРБ. Клиническая картина, патофизиологические механизмы

Согласно Монреальскому консенсусу 2006 г. ГЭРБ – заболевание, развивающееся, когда рефлюкс желудочного содержимого в пищевод вызывает беспокоящие симптомы (изжогу, регургитацию и др.) и/или повреждение слизистой оболочки [15]. В соответствии с Монреальским консенсусом выделяют пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. К 1-й группе относятся типичный рефлюксный синдром (изжога, регургитация), коронарные боли в грудной клетке, синдромы повреждения пищевода – эзофагит, стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома. Хронический кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали, синусит, фарингит, средний отит, идиопатический фиброз легких могут являться потенциальными внепищеводными проявлениями рефлюксной болезни [15].

ГЭРБ – кислотозависимое заболевание, основным патогенетическим механизмом которого является нарушение двигательной функции верхних отделов ЖКТ (антродуоденальная дискоординация, повышение интрагастрального давления, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера – НПС и повышенное количество его транзитных расслаблений, изменение моторики пищевода). Преходящие расслабления представляют собой эпизоды снижения замыкательной функции НПС продолжительностью 10–15 с, не связанные с актом глотания, что провоцирует патологическое поступление содержимого желудка в пищевод [1].

В норме рН в нижней трети пищевода доминирующую часть времени находится на уровне 6–7, при ГЭР снижается до значений менее 4. Повреждению слизистой оболочки также способствуют изменение компонентного состава муцинов слизи, повышенная эпителиальная проницаемость, нарушенная перистальтика пищевода [16–18].

Таким образом, в основе развития ГЭРБ лежит нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, что приводит к развитию жалоб и повреждению слизистой оболочки пищевода (рис. 1).

### ГЭРБ у пациентов с ожирением

Как описывалось выше, ГЭРБ у пациентов с ожирением встречается чаще, характеризуется более тяжелым течением, имеет клинические и патофизиологические особенности [18]. Согласно проведенному исследованию наиболее

**Рис 1. Роль факторов агрессии и защиты в патофизиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.**



распространенными симптомами, по поводу которых пациенты с избыточной массой тела и ожирением обращаются за гастроэнтерологической помощью, являются изжога и регургитация, а наиболее частый выявляемый диагноз – «ГЭРБ» (68% пациентов) [19].

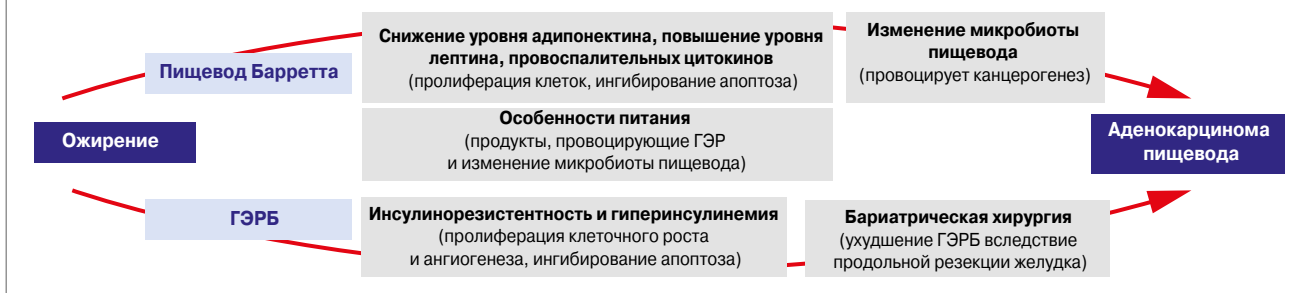
В серии публикаций демонстрируется более тяжелое течение ГЭРБ у пациентов с патологическим накоплением жировой ткани. В исследовании Н. El-Serag и соавт. выявлена прямая корреляционная связь между величиной ИМТ и частотой изжоги, регургитации [20]. В работе И.В. Маева и соавт. 2021 г. установлено, что выраженность клинических проявлений ГЭРБ возрастает прямо пропорционально не только ИМТ, но и окружности талии [5]. ЭЭ выявляется у 12,5% пациентов с нормальной массой тела и у 26,9% с ожирением [20]. Ожирение также ассоциировано с повышенным риском пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, при этом риски максимальны именно при абдоминальном фенотипе заболевания [21].

Более тяжелое течение ГЭРБ при ожирении обуславливается вовлечением ряда патофизиологических механизмов:

- повышением интрагастрального давления, замедлением скорости антродуоденального перехода, уменьшением давления НПС и увеличением количества его транзитных расслаблений на фоне потребления избыточного количества пищи, в особенности жиров;
- увеличением внутрибрюшного и интрагастрального давления при абдоминальном ожирении, обуславливающего нарастание желудочно-пищеводного градиента;
- хроническим разобщением зон давления ножек диафрагмы и НПС на вдохе;
- грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;
- гиперсекрецией соляной кислоты;
- смешанными ГЭР, содержащими в составе не только соляную кислоту, но и ферменты поджелудочной железы и желчные кислоты;
- проксимальными (высокими) рефлюксами;
- провоспалительной активностью жировой ткани;
- гиперинсулинемией [18, 22–24].

Известно, что жировая ткань является метаболически активной и продуцирует разные адипокины, включая вещества с выраженной провоспалительной активностью, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины-1, 6, 7, 8, 15, висфатин и др. [25]. Данные вещества поддерживают хроническое субклиническое воспаление в организме пациента с ожирением, которое также может затрагивать слизистую дистального отдела пищевода и сопровождаться стимуляцией клеточной пролиферации и ангиогенеза, торможением клеточного апоптоза. Значимую роль в стимуляции клеточной пролиферации и ангиогенеза играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [24, 26]. На рис. 2 [27] представлены основные патогенетические механизмы, которые способствуют прогрессированию и развитию наиболее серьезного осложнения ГЭРБ – аденокарциномы пищевода у пациентов с ожирением.

**Рис. 2. Значимые патогенетические механизмы, способствующие прогрессированию ГЭРБ и развитию аденокарциномы пищевода у пациентов с ожирением [27].**



**Рис. 3. Фенотипы пациентов в зависимости от разных аллелей генов изофермента CYP2C19 [33–35].**



### Терапия ГЭРБ

При лечении ГЭРБ необходимо использовать индивидуализированный комплексный подход, определяемый фенотипом заболеваний и особенностями пациента, включая ожирение. Терапия рефлюксной болезни направлена на уменьшение количества и продолжительности гастроэзофагеальных забросов, снижение повреждающих свойств рефлюксата, нормализацию клиренса и тканевой резистентности пищевода. У пациентов с неэрозивной ГЭРБ основная цель лечения – купирование симптоматики, при ЭЭ – купирование симптоматики, заживление поврежденной слизистой и предотвращение осложнений [10, 11].

Комплексность подхода у пациентов с ГЭРБ заключается в комбинированном применении диетотерапии, изменении образа жизни и в лекарственной терапии. При осложнениях, таких как пептическая стриктура, пищевод Барретта с дисплазией эпителия, частые аспирационные пневмонии, у пациентов могут быть востребованы разные варианты эндоскопических и хирургических вмешательств [10]. Основой фармакотерапии ГЭРБ являются ИПП, положительно влияющие на качество жизни и отдаленный прогноз [11].

Применяют также адьювантную терапию: антациды, альгинаты, эзофагопротекторы, урсодезоксихолевую кислоту, прокинетики и другие средства. Антациды нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка, альгинаты создают барьер (плот) ниже НПС, препятствующий ГЭР, эзофагопротекторы формируют защитный слой на слизистой отдела пищевода, урсодезоксихолевая кислота снижает повреждающий потенциал смешанного рефлюксата, прокинетики увеличивают скорость антроподоуодального перехода [10, 28]. Адьювантные препараты не оказывают влияния на течение ГЭРБ и могут применяться в режиме монотерапии при редкой и нетяжелой симптоматике, а также в качестве элемента комплексного лечения – в комбинации с ИПП [10]. В ряде клинических ситуаций адьювантная терапия оправдана у пациентов с определенным фенотипом ГЭРБ. Так, согласно современным рекомендациям прокинетики при ГЭРБ можно использовать только при сопутствующих нарушениях моторики желудка [11].

Механизм действия ИПП заключается в ингибировании Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азы (натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы) париетальных клеток, что уменьшает секрецию соляной кислоты в просвет желудка. Снижение внутрижелудочной кислотности способствует поддержанию pH в нижней трети пищевода на уровне более 4, что способствует редукции симптоматики и эпителизации поврежденной слизистой пищевода при ГЭРБ [29].

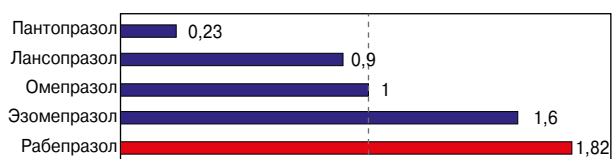
При неэрозивной ГЭРБ и ЭЭ степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации используют стандартные дозы ИПП на протяжении 4 нед. При ЭЭ степени В, С, D по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации, осложненных формах ГЭРБ назначают ИПП в двойных дозах (или стандартную для рабепразола) на срок не менее 8 нед. После инициального лечения необходим курс поддерживающей терапии в течение 16–24 нед, учитывая риски рецидива и необходимость достижения гистологической ремиссии [10]. Эффективность терапии зависит от скорости метаболизма ИПП ферментами печени, которая определяется полиморфизмом генов, кодирующих CYP2C19 – изоформу фермента системы цитохрома P450 [30].

В зависимости от генетического полиморфизма и скорости метаболизма ИПП выделяют 4 фенотипа: ультрабыстрые, быстрые, нормальные, медленные [31]. Встречаемость фенотипов варьирует в широких пределах в зависимости от региона, этнической принадлежности популяции. В исследовании, изучавшем площадь под фармакокинетической кривой (Area under the curve – AUC, показатель, отражающий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение наблюдения), установлено, что у медленных метаболизаторов AUC ИПП может быть в 5–12 раз выше в сравнении с быстрыми [32].

Медленные метаболизаторы характеризуются генотипами \*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3 и низкой скоростью метаболизма ИПП, что обуславливает увеличение AUC и усиление антисекреторного действия. В европейских странах частота медленных метаболизаторов составляет 2–5%, в азиатских – 13–23%, в РФ – около 10% [33, 34]. Носители одного из вариантных аллелей – \*1/\*2, \*2/\*17, \*1/\*3, \*3/\*17 – являются промежуточными, или нормальными, метаболизаторами и составляют примерно 30% популяции. Наиболее распространены (43% населения) быстрые метаболизаторы, с генотипом \*1/\*1. Ультрабыстрые встречаются примерно у 17% населения и имеют генотипы CYP2C19 \*1/\*17 и \*17/\*17. Оба этих фенотипа характеризуются быстрым метаболизмом ИПП, что приводит к уменьшению AUC и снижению клинической эффективности. Фенотипы быстрого и ультрабыстрого метаболизма ИПП являются фактором риска рефрактерной ГЭРБ – отношение шансов (ОШ) 1,66 (95% доверительный интервал 1,023–2,659) [35]. Фенотипы пациентов в зависимости от разных аллелей генов изофермента CYP2C19 представлены на рис. 3.

Примечательно, что увеличение дозировок большинства ИПП, метаболизирующихся преимущественно CYP2C19, не приводит к увеличению антисекреторного эффекта и повышению клинической эффективности терапии у бы-

**Рис. 4. Выраженность кислотосупрессии различных ИПП относительно омепразола, средний уровень интрагастрального pH которого принимали за единицу [38].**



стрых метаболитов [33, 36]. По сравнению с другими ИПП (омепразолом, эзомепразолом, лансопризолом) молекула рабеппризола преимущественно метаболизируется не через систему цитохрома, то есть имеет неэнзиматический путь метаболизма и обладает более стабильным фармакокинетическим профилем, не зависящим от генетических особенностей пациента [37]. По данным метаанализа 57 исследований, ИПП распределили относительно омепразола по выраженности кислотосупрессии (уровень среднего интрагастрального pH на фоне приема). По сравнению с омепразолом, средний уровень интрагастрального pH которого принимали за единицу, рабеппризол продемонстрировал наибольшую эффективность – 1,82; значения данного показателя для пантопризола, лансопризола, эзомеппризола составили 0,23, 0,9 и 1,6 соответственно (рис. 4) [38].

Данные С. Кю и соавт. показывают, что у медленных и быстрых метаболитов величина AUC наиболее значимо различается для препаратов первого поколения – омеппризола, пантопризола, лансопризола (в 6,3, 6,0 и 4,3 раза соответственно), тогда как для рабеппризола только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в метаболизм данной молекулы [39]. Неэнзиматический путь метаболизма рабеппризола определяет еще одно его достоинство – меньший риск лекарственных взаимодействий, что дает возможность использовать его у коморбидных больных, в частности у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [40]. Есть данные об отсутствии клинически значимого взаимодействия рабеппризола с варфарином, клопидогрелом, тиклопидином, диазепамом и фенитоином по сравнению с другими ИПП [41].

В одном из исследований у здоровых добровольцев сравнивали влияние ИПП (20 мг омеппризола, 20 мг рабеппризола и плацебо) на антитромбоцитарную активность клопидогрела. Оценку проводили методом фосфорилирования, стимулированного вазодилаторами фосфопротеина. Антитромбоцитарные эффекты и кинетику выведения клопидогрела оценивали на 7-й день комбинированной терапии. Установлено, что рабеппризол и плацебо не оказывали влияния на антиагрегантную активность клопидогрела в отличие от молекулы омеппризола [42].

### Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением

Для пациентов с коморбидностью ГЭРБ и ожирения нужно использовать комплексный терапевтический подход, в котором значимую роль играют диетотерапия, изменение образа жизни и коррекция веса. Пациентам необходимо избегать переизбытка, провоцирующих повышение интрагастрального давления и нарастание желудочно-пищеводного градиента. Основные приемы пищи должны быть полноценными, при этом следует избегать перекусов. После еды не рекомендуется занимать горизонтальное положение, а последний прием пищи должен быть не позже, чем за 2 ч до сна [10]. Физическая активность является важным компонентом коррекции веса и должна быть представлена аэробной физической активностью высокой (150 мин в неделю) или умеренной (300 мин в неделю) интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800–2500 ккал [43, 44]. Для снижения массы тела при ожирении необходимо использовать диету с ограничением калорийности рациона до

**Таблица 1. Влияние особенностей питания на развитие ГЭРБ**

Особенность питания	ОШ развития ГЭРБ
Перекусывание перед сном	5,08
Пропуск завтрака	2,7
Быстрая еда	4,06
Привычка переизбытка	2,85
Интервал менее 3 ч между ужином и сном	7,56
Употребление очень горячей пищи	1,81
Вегетарианская диета	0,34
Отказ от мяса	0,84
Потребление большого количества жиров	7,56

1200–1500 ккал/сут для женщин и 1500–1800 ккал/сут для мужчин – важно создать энергетический дефицит относительно привычной для пациента калорийности рациона на 30%, или 500–1000 ккал/сут [43, 44].

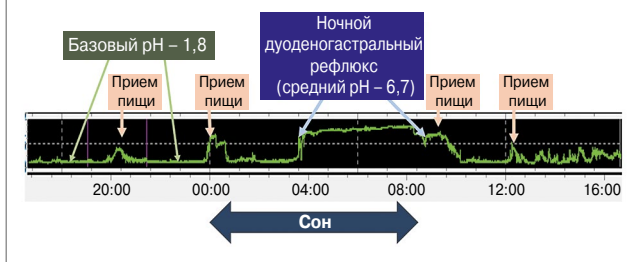
Компонентный состав диеты должен быть сбалансирован по макронутриентам и быть комфортным для пациента. Гармоничными в этом отношении признаются средиземноморский или скандинавский стереотипы питания, Гарвардская тарелка здорового питания [45]. При ГЭРБ важно исключить продукты-триггеры, провоцирующие появление симптомов. В исследовании, изучавшем рацион питания, выявлено, что пациенты с ГЭРБ чаще употребляют безалкогольные напитки (ОШ 2,01), чай (ОШ 2,63), реже жареную пищу, пищу с высоким содержанием жиров (ОШ 1,52–1,77), цитрусовые (ОШ 0,59) и алкоголь (ОШ 0,41). Продуктами-триггерами являются томаты, цитрусовые фрукты и соки из них, алкоголь, в особенности вино (имеют повышенную кислотность), газированные напитки (вызывают растяжение желудка и транзитную релаксацию НПС), мята, кофе, жирная и жареная пища (снижают тонус НПС, замедляют опорожнение желудка) [46]. Систематический анализ М. Zhang и соавт. включил 72 статьи и оценил влияние особенностей питания на развитие ГЭРБ (табл. 1) [47].

Снижение массы тела у пациентов с ожирением является эффективным методом терапии ГЭРБ. Установлено, что снижение веса на 4 кг приводит к достоверному уменьшению симптоматики у 75% больных [48]. По данным другого исследования, снижение веса на 13 кг ассоциировано с уменьшением симптомов рефлюкса у 85% больных, клинической ремиссией заболевания у 37% [49]. Изменение образа жизни и коррекция пищевого поведения, приводящие к снижению веса, более эффективно влияли на моторику верхних отделов ЖКТ и симптомы регургитации, чем 6-месячная терапия ИПП [50].

ИПП являются базисными препаратами у пациентов с ГЭРБ и ожирением, однако ожирение – фактор риска снижения эффективности кислотосупрессивной терапии. В работе С.С. Кардашевой установлена прямая зависимость между скоростью купирования изжоги и массой тела на фоне приема ИПП. В среднем при нормальном ИМТ изжога проходила через 4,3 дня терапии, при избыточной массе тела – через 4,9, а при ожирении – через 7,3 [51].

Снижение эффективности ИПП при ожирении объясняется рядом факторов. ИПП являются липофильными препаратами, что обуславливает уменьшение их плазменных концентраций у пациентов с ожирением [52]. При ГЭРБ и ожирении чаще определяется смешанный характер рефлюксата [53]. Исследование с суточной pH-импедансометрией пищевода продемонстрировало сохранение симптомов, связанных с некислыми ГЭР, у 37% пациентов на фоне терапии двойными дозировками ИПП [54]. В работе К. Iwakiri и соавт. установлено, что при незрозивной ГЭРБ на фоне двойных доз ИПП сохранение симптомов у 40% больных связано именно с некислыми рефлюксами, которые в 56% случаев были проксимальными [55].

**Рис. 5. Суточная желудочная рН-грамма пациентки 43 лет с ожирением II степени и ГЭРБ.**



Молекула рабепразола имеет потенциальные клинко-фармакологические преимущества при коморбидности ГЭРБ и ожирения. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали заживление слизистой оболочки пищевода при ЭЭ на фоне терапии 20 мг/сут рабепразола и 20 мг/сут омепразола в группах пациентов с ИМТ <math>< 25 \text{ кг/м}^2</math> и ИМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ . У пациентов с избыточной массой тела и ожирением рабепразол значительно быстрее, чем омепразол, купировал основной симптом ГЭРБ — изжогу. Среднее время до первого дня облегчения изжоги при приеме рабепразола в дозе 20 мг составило  $2,6 \pm 0,3$  дня, а при приеме омепразола в дозе 20 мг —  $3,8 \pm 0,4$  дня [56] ( $p < 0,0001$ ). Преимущество молекулы рабепразола у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и ГЭРБ может быть обусловлено несколькими факторами.

Данные относительно кислотности желудочного сока у пациентов с ожирением разнообразны. В работе Л.А. Звенигородской и соавт. установлено, что средний уровень рН в желудке при ожирении составлял  $2,3 \pm 0,14$ , что соответствовало

значениям рН у пациентов с нормальной массой тела [57]. В другом исследовании, напротив, получены данные о гипоацидности желудочного сока при морбидном ожирении: так, в течение суток у 17 (28%) пациентов с морбидным ожирением средний уровень рН в желудке колебался от 2,3 до 6,9 [58]. Анализируя результаты собственных клинических наблюдений, у пациентов с ожирением в течение суток часто отмечается не истинная гипоацидность, а повышение среднего суточного внутрижелудочного рН вследствие дуоденогастральных рефлюксов со слабощелочной реакцией, которые могут возникать на фоне нормоацидности или гиперацидности желудочного сока. На рис. 5 представлена суточная желудочная рН-грамма пациентки 43 лет с ожирением II степени (ИМТ —  $37,6 \text{ кг/м}^2$ ) и ГЭРБ. Базовый рН в дневное время находился на уровне 1,8, в ночное время выявлялся дуоденогастральный рефлюкс продолжительностью более 4 ч, на фоне которого рН в желудке составил 6,7.

Известно, что по сравнению с другими ИПП рабепразол активируется при более высоких значениях желудочного рН, что может обуславливать большую эффективность данного ИПП у пациентов с ожирением на фоне слабощелочных дуоденогастральных рефлюксов [59]. В ряде исследований продемонстрировано, что при ожирении отмечается большая продолжительность кислых, слабокислых и слабощелочных ГЭР [23, 28]. В данной ситуации максимальная кислотосупрессивная активность рабепразола по сравнению с другими ИПП может являться фактором, обуславливающим преимущества данной молекулы у пациентов с избыточным накоплением жировой ткани [39].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 17 торговых наименований рабепразола [60]. Существенным преимуществом дженерических препаратов является их меньшая стоимость

по сравнению с оригинальным (брендовым) препаратом, однако они не всегда демонстрируют схожую терапевтическую эффективность. В соответствии с законодательством РФ для регистрации воспроизведенного лекарственного препарата должна быть доказана его фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность уже зарегистрированному оригинальному, или референтному, дженерическому, препарату. При этом доказательство терапевтической эквивалентности не является обязательным [61].

Разо® – воспроизведенный (дженерический) лекарственный препарат рабепразола, выпускаемый по критериям надлежащей производственной практики. Клиническая эквивалентность препарата Разо® (Д-р Редди'с) референтному лекарственному средству подтверждается его включением в «Оранжевую книгу» Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Для Разо® доказана не только биоэквивалентность, но и терапевтическая эквивалентность референтному препарату, эффективность у разных категорий пациентов, включая пациентов с ожирением [62, 63].

Одной из задач отечественного исследования GERBERA было оценить клинический ответ на терапию препаратом Разо® в дозе 20 мг 1 раз в сутки в зависимости от величины ИМТ. Его применение характеризовалось высокой эффективностью: через 2 и 4 нед процент пациентов, ответивших на терапию в группе больных с нормальной и избыточной массой тела и ожирением, достоверно не различался. Данный факт указывает, что препарат Разо® нивелирует негативное влияние ожирения на эффективность терапии ИПП [63].

## Заключение

Лионский консенсус 2018 г. определяет ГЭРБ как комплексное заболевание с мультифакторным патогенезом и разнообразной симптоматикой, при котором упрощенные диагностические алгоритмы и однозначные классификации неэффективны [64]. ГЭРБ у пациентов с ожирением имеет определенные клинические и патогенетические особенности: характеризуется более тяжелой симптоматикой и выраженным повреждением слизистой дистального отдела пищевода, нередко присутствием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, более частыми и продолжительными кислотными и смешанными ГЭР [18].

Несмотря на вышеописанные особенности, стандартная терапия ИПП актуальна у пациентов с ожирением, при этом фармакодинамические и фармакокинетические особенности обуславливают преимущество молекулы рабепразола у пациентов с ожирением, включая минимальный риск межлекарственных взаимодействий. Из множества воспроизведенных препаратов важно выбрать надежные, доказавшие не только биоэквивалентность, но и терапевтическую эквивалентность в клинических ситуациях. Исследование GERBERA доказало клиническую эффективность Разо® при различных клинических вариантах ГЭРБ и у пациентов с ожирением [63].

**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

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РЖГК*. 2010;20(2):13-9 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS. Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *RZHGGK*. 2010;20(2):13-9 (in Russian)].
- Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304269
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45-50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(1):45-50 (in Russian)].
- Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12-20 [Mayev IV, Bakulin IG, Bakulina NV, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD in Obese Patients. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(4):12-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
- Gastroenterologic Issues in the Obese Patient, An Issue of Gastroenterology Clinics. Ed. Johnson DA. *Elsevier Health Sciences*. 2010;169(1).
- 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. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30054-X
- Концевая А.В., Шалнова С.А., Драпкина А.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):224-32 [Kontsevaia AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSERF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):224-32 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2987
- 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
- 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
- Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585-91. DOI:10.20524/aog.2017.0187
- Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exper Gastroenterol*. 2018;11:119-34. DOI:10.2147/CEG.S121056
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4-12 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Rumyantseva DE. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189084-12
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):127-34 [Trukhmanov AS, Ivashkina NY. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(8):127-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000390
- Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):55-9. DOI:10.1038/nrgastro.2011.211
- Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать? *Медицинский алфавит*. 2017;3(27):5-10 [Simanenkov VI, Tikhonov SV, Lishchuk NB. Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do? *Medical Alphabet*. 2017;3(27):5-10 (in Russian)].
- Тихонов С.В., Бакулина Н.В., Симаненков В.И. Пациенты с избыточным весом и ожирением на приеме у гастроэнтеролога. *Медицинский алфавит*. 2022;12:7-11 [Tikhonov SV, Bakulina NV, Simanenkov VI. Overweight and obese patients on gastroenterological visit. *Medical Alphabet*. 2022;12:7-11 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-12-7-11
- El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243-50.
- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x



# Гастропротективная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию

О.Д. Остроумова<sup>✉1,2</sup>, А.И. Кочетков<sup>1</sup>, С.В. Батюкина<sup>1</sup>, С.В. Черемушкин<sup>3-5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Центральная дирекция здравоохранения – филиала ОАО «РЖД», Москва, Россия

## Аннотация

Профилактика тромбоэмболических осложнений является главной целью у пациентов с фибрилляцией предсердий. Для этого используют антикоагулянтную терапию, и здесь предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам. Однако данная терапия сопряжена с риском кровотечений, среди которых желудочно-кишечные кровотечения (ЖКТ) занимают лидирующее место. В настоящее время для профилактики ЖКТ из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) широко применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые, однако, при долгосрочном применении могут ассоциироваться с рядом нежелательных лекарственных реакций, включая повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Согласно имеющимся данным длительный прием ИПП может влиять на эффекты антиагрегационных препаратов, нарушать функцию эндотелия сосудов, индуцировать гипомagneмию, дефицит железа, витаминов D и K. Одновременно с этим терапия ИПП не защищает от риска кровотечений из нижних отделов ЖКТ. Таким образом, в качестве эффективной гастро- и энтеропротекции необходимо назначать препараты, обеспечивающие защиту ЖКТ на всем его протяжении. Таким препаратом является ребамипид, оказывающий комплексное протективное действие на ЖКТ, защищая слизистую оболочку на всех ее уровнях организации (пре-, постэпителиальном и непосредственно эпителиальном) и обеспечивая восстановление плотных контактов в эпителии пищеварительной трубки на всем ее протяжении. Следует отметить, что в актуальных согласительных документах ведущих экспертов по проблеме снижения риска ЖКК на фоне терапии прямыми оральными антикоагулянтами именно ребамипид рекомендуется к применению на всем ее протяжении.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, антагонисты витамина K, гастропротективная терапия, желудочно-кишечные кровотечения, ингибиторы протонной помпы, ребамипид

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Батюкина С.В., Черемушкин С.В. Гастропротективная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):368–374. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202294

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Gastroprotective therapy in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy: A review

Olga D. Ostroumova<sup>✉1,2</sup>, Aleksey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Svetlana V. Batyukina<sup>1</sup>, Sergey V. Cheremushkin<sup>3-5</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital of the Medicine of the Russian Railways, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Central Directorate of Healthcare – branch of Russian Railways, Moscow, Russia

## Abstract

Prevention of thromboembolic complications is the main goal in patients with atrial fibrillation. Anticoagulant therapy is used as prophylaxis, and direct oral anticoagulants are preferred. However, this therapy is associated with a risk of bleeding, among which gastrointestinal bleeding takes a leading place. Proton pump inhibitors are now widely used as prophylaxis for upper gastrointestinal bleedings, but when used long-term, may be associated with a number of adverse drug reactions, including an increased risk of adverse cardiovascular events. Long-term use of these drugs may suppress the action of antiplatelet drugs, disrupt the function of the vascular endothelium, and at the same time cause hypomagnesemia, iron deficiency, vitamin D and K deficiency. At the same time, monotherapy with proton pump inhibitors does not protect against the risk of bleeding from the lower gastrointestinal tract. Thus, as an effective gastro- and enteroprotection, it is necessary to prescribe drugs that protect the gastrointestinal tract throughout its entire length. Such a drug is rebamipide, which has a complex protective effect on the gastrointestinal tract, protecting the mucous membrane at all its levels (pre-, post-epithelial and directly epithelial level), and ensures the restoration of tight contacts in the epithelium of the intestinal tube throughout its entire length. It should be noted that the current consensus documents of the leading experts on the problem of decreasing the risk of gastrointestinal bleedings during direct oral anticoagulant treatment recommend the use of rebamipide for the entire duration of therapy.

**Keywords:** atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists, gastroprotective therapy, gastrointestinal bleeding, proton-pump inhibitors, rebamipide

**For citation:** Ostroumova OD, Kochetkov AI, Batyukina SV, Cheremushkin SV. Gastroprotective therapy in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):368–374. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202294

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

✉ **Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца во всем мире, которое увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых (ССС) и цереброваскулярных событий, таких как инсульт, системная тромбоэмболия и сердечная недостаточность, а также способствует ухудшению прогноза и качества жизни пациентов [1, 2]. По данным Global Burden of Disease Study, в 2017 г. во всем мире число пациентов с ФП составляло 37,5 млн, включая 3,05 млн новых случаев, зарегистрированных в течение года, при этом распространенность данного нарушения ритма сердца почти удвоилась в период с 1990 по 2017 г. и ожидается, что показатели будут продолжать расти ввиду общего «постарения» населения [2].

На сегодняшний день для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии (АКТ), и предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), представленным дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном [3]. Механизм их действия основан на прямом ингибировании активированных факторов свертывания крови: дабигатран ингибирует тромбин (фактор IIa), а ривароксабан, апиксабан и эдоксабан угнетают фактор Ха [4]. ПОАК находят все более широкое применение в силу улучшенного соотношения эффективность/безопасность, предсказуемого антикоагулянтного эффекта с отсутствием необходимости рутинного мониторинга показателей коагуляции, режимов с фиксированными дозами и меньшего количества пищевых и лекарственных взаимодействий по сравнению с антагонистами витамина К [5].

Однако антикоагулянты увеличивают риск любых кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, и на сегодняшний день желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) остаются серьезным и трудным для профилактики осложнением при приеме данных препаратов [6].

## Риски ЖКК, ассоциированные с АКТ и АТТ

Среди пациентов, включенных в рандомизированные исследования ОАК, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является наиболее частым местом кровотечений, составляющим почти 1/2 всех крупных кровотечений в трактовке Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Это подтверждается данными рутинной клинической практики, согласно которым 33–47% эпизодов больших кровотечений, ассоциированных с приемом ОАК, имеет желудочно-кишечную локализацию [7, 8]. Наконец, ЖКТ является третьим наиболее частым местом клинически значимых небольших кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК, после гематурии и носовых кровотечений [9]. Общая частота больших ЖКК на фоне терапии ПОАК в рандомизированных исследованиях среди пациентов, получавших лечение по поводу венозной тромбоэмболии, колеблется от 0,5 до 1,6 случая на 100 пациенто-лет и от 0,8 до 1,9 случая на 100 пациенто-лет у больных, принимавших данные препараты по поводу ФП [10].

А в случае пациентов, находившихся на терапии ОАК по причине тромбозов, связанных с онкологической патологией, частота случаев больших ЖКК составляет 3,5–8,4 на 100 пациенто-лет [10]. Кроме того, на риск больших ЖКК, ассоциированных с терапией ОАК, влияет продолжительность лечения: в Канадском популяционном когортном исследовании продемонстрировано 4-кратное увеличение частоты кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ в течение первых 30 дней после инициации терапии [11].

В дополнение к этому антикоагулянты могут способствовать кровотечению или усиливать его из ранее существовавшего очага поражения ЖКТ. Хотя патофизиология остается до конца не ясной [12], на сегодняшний день известно несколько механизмов, с помощью которых ПОАК могут вызывать ЖКК [13]. Антикоагулянты не всасываются полностью, поэтому неабсорбированное лекарство может оказывать прямое местное воздействие на ткани ЖКТ, вызывая кровотечение, нарушая целостность слизистой оболочки и/или препятствуя ее заживлению [14, 15]. Например, пролекарство дабигатрана имеет только 6% пероральной биодоступности, а неабсорбированное пролекарство может активироваться внутри просвета ЖКТ при пассаже через него. Ингибиторы фактора Ха имеют более высокую (50–80%) пероральную биодоступность, чем дабигатран [16], и, как сообщается, обладают различающимися между собой профилями безопасности в отношении ЖКК. В отличие от обычной картины, наблюдаемой у пациентов на фоне терапии варфарином, ацетилсалициловой кислотой (АСК) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), где преобладают кровотечения из верхних отделов ЖКТ [17], при терапии ПОАК может увеличиваться частота кишечных кровотечений. Так, в исследовании RE-LY у пациентов, принимающих дабигатран, преобладали кровотечения из нижних отделов, составляя до 53% от всех ЖКК [17, 18]. Предположительно это связано с неполным всасыванием активных ПОАК в верхних отделах ЖКТ, что приводит к увеличению доступности дабигатрана в его нижних отделах, а это в свою очередь оказывает местное воздействие на слизистую оболочку, приводящее к кровотечению, особенно при наличии исходно существовавших изменений, например ангиодисплазий и/или эрозий [19].

Риск ЖКК при приеме ПОАК зависит как от дозы и типа используемого ПОАК, так и от характеристик пациента: этнической принадлежности, пожилого возраста (более 75 лет) и сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек и цирроз печени (ЦП), а также сопутствующего применения других препаратов, в частности НПВП, АСК и клопидогрела [20, 21]. У пациентов, получавших ПОАК, с повышенным риском ЖКК ассоциируется также острый коронарный синдром (отношение шансов – ОШ 5,21), особенно у тех, кто одновременно принимал антитромбоцитарные препараты [6].

Фактором риска ЖКК, связанных с приемом ПОАК, служит почечная недостаточность [22]. По сравнению с общей популяцией пациенты с хронической болезнью почек, по-

**Кочетков Алексей Иванович** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN-код: 9212-6010

**Батюкина Светлана Владимировна** – аспирант 3-го года каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1316-7654

**Черемухин Сергей Викторович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапевтической помощи ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», гл. терапевт Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД». E-mail: svch555362@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0982-2006; SPIN-код: 5861-9287

**Aleksey I. Kochetkov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN code: 9212-6010

**Svetlana V. Batyukina** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1316-7654

**Sergey V. Cheremushkin** – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital of the Medicine of the Russian Railways, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Central Directorate of Healthcare – branch of Russian Railways. E-mail: svch555362@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0982-2006; SPIN code: 5861-9287



лучающие ПОАК, имеют повышенный риск тромбоэмболии и кровотечений ввиду измененной фармакокинетики, сниженного клиренса и измененного объема распределения из-за сниженной функции почек и ограниченного связывания с белками [23]. Пациенты с ЦП также имеют повышенный риск кровотечения по сравнению с общей популяцией [24]. При тяжести цирроза класса С согласно шкале Чайлда–Пью ПОАК не рекомендуются. У пациентов с ЦП класса В по шкале Чайлда–Пью не рекомендуется ривароксабан, а дабигатран, апиксабан и эдоксабан следует применять с осторожностью [24].

Еще одну категорию лиц с высоким риском ЖКК составляют пожилые пациенты, поскольку у них, как правило, имеется большое количество сопутствующих заболеваний, может присутствовать синдром старческой астении и нередко имеет место одновременное назначение множества лекарственных препаратов, увеличивающее риск межлекарственных взаимодействий [25]. В исследовании, где проводился сравнительный анализ риска ЖКК при применении дабигатрана, ривароксабана или апиксабана у пациентов с ФП, показано, что частота геморрагических событий со стороны ЖКТ для всех ПОАК значимо возрастала у лиц в возрасте 75 лет и старше [26]. При этом апиксабан имел более низкий риск ЖКК у пожилых (75 лет и старше) пациентов по сравнению с ривароксабаном (отношение рисков – ОР 0,39, 95% доверительный интервал – ДИ 0,25–0,61) и дабигатраном (ОР 0,45, 95% ДИ 0,29–0,71) [26].

Особого внимания заслуживают пациенты, получающие комбинированную антитромботическую терапию (АТТ), в частности принимающие в сочетании с ПОАК антиагреганты, прежде всего АСК, а также использующие НПВП. Одновременное применение ПОАК и АСК увеличивает риск больших кровотечений по сравнению с монотерапией ПОАК (26,0 кровотечений против 31,6 кровотечений на 100 пациенто-лет;  $p=0,01$ ) [27]. Подобным образом одновременное назначение НПВП с ОАК приводит к повышенному риску ЖКК (ОР 3,01, 95% ДИ 1,63–5,55) и больших кровотечений (ОР 2,77, 95% ДИ 1,84–4,19) [28]. ОАК могут назначаться пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии при наличии у них ФП, или трепетания предсердий, и/или тромбоэмболии легочной артерии. В такой ситуации идет речь уже о тройной АТТ [29, 30], и вероятность любых кровотечений может увеличиваться более чем в 2 раза [31]. В исследовании APPRAISE-2 (APixaban for PRevention of Acute ISchemic Events 2) [32] добавление апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки к антиагрегантной терапии после острого коронарного синдрома у пациентов высокого риска приводило к статистически значимому увеличению вероятности больших кровотечений (ОР 2,59, 95% ДИ 1,50–4,46;  $p=0,001$ ), статистически значимо не снижая риск ишемических событий.

Исходя из этого, на сегодняшний день представляется очень важным вопрос о выборе эффективной гастропротективной терапии (ГТ) у пациентов, принимающих антикоагулянты, в особенности среди пациентов с наличием ЖКК в анамнезе или факторами риска развития ЖКК.

### **Подходы к защите ЖКТ на фоне терапии ОАК: современное состояние вопроса в Российской Федерации**

В 2021 г. опубликован Российский междисциплинарный консенсус экспертов по снижению риска ЖКК у пациентов, получающих ПОАК, разработанный Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ), Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР), Национальным обществом профилактической кардиологии [33]. В документе подчеркивается исключительная актуальность проблемы ЖКК в связи с широким применением ОАК в современной клинической практике, что в свою очередь диктует необходимость поиска эффективных стратегий защиты ЖКТ для

минимизации риска геморрагических осложнений и улучшения прогноза пациентов. В консенсусе представлены наиболее современные данные по рискам ЖКК у различных категорий пациентов с учетом результатов рандомизированных клинических исследований и сведений, полученных в реальной клинической практике, обсуждаются факторы риска подобных осложнений и актуальные шкалы для оценки последнего. Документ носит исключительную практическую направленность, поскольку в нем изложен алгоритм оценки риска ЖКК и подходы к назначению ГТ у пациентов с факторами риска ЖКК, принимающих ОАК, а также обсуждаются возможные взаимодействия данных препаратов с прочими лекарственными средствами, биологически активными добавками, пищевыми продуктами. Согласно позиции экспертов при наличии у пациентов хотя бы одного фактора риска ЖКК оптимальной стратегией является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с ребамипидом (препарат Ребагит, «Промед Прага ЦС», Чехия) как минимум в течение 3 мес [33]. Далее ИПП могут с течением времени переводиться в режим поддерживающей дозы и далее по требованию. При этом подчеркивается необходимость назначения ребамипида на всем протяжении приема ОАК-терапии [33]. Также эксперты отмечают, что с точки зрения минимизации риска кровотечений приоритетным назначением среди ПОАК является апиксабан [33].

Необходимость совершенствования стратегий защиты ЖКТ пациентов кардиологического профиля в условиях АТТ явилась предпосылкой для проведения в РФ в 2021–2022 гг. фармакоэпидемиологического многоцентрового кросс-секционного клинического исследования [34], где оценивались частота и структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих ПОАК, а также анализировались сопутствующие заболевания органов пищеварения и гепатобилиарной системы. В работу вошли 662 пациента, находившихся на терапии ПОАК и проходивших стационарное и амбулаторное лечение в различных научных центрах и лечебно-профилактических учреждениях России (26 научных центров в 15 городах – из них 13 амбулаторных центров и 13 стационаров) за период с июня 2021 по март 2022 г. В ходе анализа обнаружено, что больше 1/2 (61,6%) пациентов страдали той или иной патологией ЖКТ, среди которых лидировали заболевания желудка (54,8% пациентов), а 2 и 3-е место занимали заболевания пищевода (33,8%) и кишечника (32,2%). Среди заболеваний желудка преобладали хронический гастрит неуточненной этиологии (26,7%), атрофический гастрит (16,8%) и язвенная болезнь желудка (12,9%), среди болезней пищевода – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (41,9%) и эзофагит (41,9%). Также 1,2% участников исследования имели ЖКК в анамнезе, а 38,4% – высокий риск развития ЖКК [34]. При этом из всех обследуемых ГТ назначена 57,1% пациентов, монотерапией каким-либо одним гастропротектором получали 337 пациентов (89,2% пациентов, которым назначена ГТ), комбинированную терапию, включавшую 2 и более гастропротектора в различных комбинациях, получал 41 пациент (10,8% пациентов, которым назначена ГТ). Подавляющему большинству назначались ИПП – 80,2%, на 2-м месте по частоте встречаемости был ребамипид – 27,8%. Среди пациентов с высоким риском кровотечений из ЖКТ только 47,6% больных получали ГТ, у них наиболее часто назначались ИПП (85,9%), из них омепразол встречался чаще всего (69,2%), на 2-м месте находился ребамипид (25,6%). Среди пациентов с ЖКК в анамнезе ГТ также назначена не у всех – 37,5% не получали гастропротекторы.

### **Длительная терапия ИПП и ассоциированные риски**

Из представленных сведений видно, что одним из наиболее распространенных подходов в ГТ является назначение ИПП, которые рекомендуются для лечения и профилактики

ки кровотечений из верхних отделов ЖКТ [35, 36]. Роль терапии ИПП для первичной гастропротекции у пациентов, принимающих антикоагулянты, изучалась лишь в единичных исследованиях. Так, в опубликованном в 2018 г. ретроспективном когортном исследовании среди 1 643 123 пациентов, находящихся на терапии ОАК (апиксабан, дабигагран, ривароксабан, варфарин), изучали частоту госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ [37]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что для каждого антикоагулянта частота госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ была ниже среди пациентов, получавших сопутствующую терапию ИПП (коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ 0,62–0,69) [37].

Однако преимущества терапии ИПП в предотвращении ЖКК следует рассматривать с учетом возможных нежелательных лекарственных реакций, риск которых существенно возрастает при длительном применении данных препаратов [38]. Лечение ИПП имеет оптимальное соотношение эффективность/безопасность при непродолжительном применении [39], однако необходимость использования данных препаратов на протяжении всего периода АТТ приводит к долгосрочному (а иногда пожизненному) их назначению, что в свою очередь может потенциально вести к риску долгосрочных побочных эффектов, в том числе потенциально усугубляющих сердечно-сосудистые риски [38].

В целом, по имеющимся данным, долгосрочная терапия ИПП ассоциирована с пневмонией [40], переломами костей [41], кишечными инфекциями [42], хроническими заболеваниями почек [43], деменцией [44], раком желудка [45] и даже смертностью от всех причин [46]. Список проблем увеличивается с каждым годом, и в последних исследованиях сообщается, что ИПП связаны с повышенным риском мочекаменной болезни [47] и риском COVID-19 [48].

Более того, в 2022 г. вышел в свет обзор исследований [49], посвященный ассоциированным с ИПП рискам у пациентов с ИБС, что диктует необходимость осторожного назначения данной группы препаратов у пациентов кардиологического профиля [49]. Так, в работе М. Charlot и соавт. [50] среди 49 452 пациентов с впервые перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), получавших АСК, лечение ИПП связано с повышенным риском неблагоприятных ССС – сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (ОР 1,46, 95% ДИ 1,33–1,61;  $p < 0,001$ ).

Существуют данные, подтверждающие возможность взаимодействия ИПП с антиагрегантами, что ослабляет эффект последних и увеличивает риск ССС [51–53]. Например, в исследовании среди 418 пациентов с ИБС, получавших АСК, сопутствующее применение ИПП ассоциировалось со сниженным ответом тромбоцитов на ингибирующие эффекты АСК, о чем свидетельствуют повышенная остаточная агрегация тромбоцитов и активация тромбоцитов по сравнению с больными, не принимающими ИПП [51]. В случае применения клопидогрела отдельные ИПП могут оказывать конкурентное ингибирующее действие на уровне системы цитохрома P459, при этом уменьшая антитромбоцитарный эффект [54–56]. Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в активные метаболиты посредством изоферментной системы цитохрома P450 печени, преимущественно с помощью изофермента CYP2C19, с минимальным участием CYP3A4/5, CYP2B6 и CYP1A2/1 [52]. Метаболизм ИПП также происходит с участием цитохрома P450, лансопризол метаболизируется при помощи CYP3A4 и CYP2C19, омепразол и эзомепразол метаболизируются CYP2C19, CYP3A4, пантопризол метаболизируется CYP3A4 и CYP2C19 [53]. Рабепразол в основном метаболизируется неферментативно, и лишь небольшая часть метаболизиру-

ется СУР2С19 [53]. Таким образом, рабепразол оказывает меньшее конкурентное ингибирование клопидогрела, чем другие ИПП. Имеются данные [54], что у пациентов, получавших клопидогрел после успешной имплантации стентов с лекарственным покрытием, одновременное назначение ИПП ассоциируется с высокой реактивностью тромбоцитов и большей частотой неблагоприятных исходов в течение длительного периода наблюдения: после поправки на различия в исходных характеристиках применение ИПП независимо ассоциировалось с высокой смертностью (ОР 1,28, 95% ДИ 1,00–1,63;  $p=0,051$ ), потребностью в проведении реваскуляризирующих вмешательств (ОР 1,27, 95% ДИ 1,09–1,49;  $p=0,0027$ ) и повышенной реактивностью тромбоцитов (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,25–1,52;  $p=0,0001$ ).

Длительное применение ИПП также ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, которая в свою очередь увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [57]. В частности, ИПП ингибируют закисление лизосом, нарушают белковый гомеостаз, уменьшают длину теломер и приводят к эндотелиальной дисфункции и старению эндотелиальных клеток [58]. ИПП также могут предотвращать эндотелиальную асимметричную деградацию диметиларгинина путем ингибирования фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы [59]. Избыток эндотелиального асимметричного диметиларгинина в свою очередь приводит к снижению продукции оксида азота и повышению уровня окислительного стресса [59]. Эти механизмы вызывают повышенную частоту ССС и смертность у пациентов с ИБС, а также повышенный риск почечной недостаточности и деменции [59, 60].

Другие побочные эффекты ИПП включают индукцию гипомагниемии, дефицит железа и витаминов D и K [61]. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что гипомагниемия может быть серьезным побочным эффектом терапии ИПП [62–65]. Современные данные свидетельствуют о том, что механизм этого побочного эффекта заключается в нарушении всасывания магния в кишечнике [66]. ИПП ингибируют общую, трансцеллюлярную и парацеллюлярную абсорбцию магния в двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишке, что приводит к дефициту магния в организме [61]. Дефицит магния имеет особое клиническое значение, так как может вызывать различные симптомы, начиная от неспецифических жалоб на слабость, утомляемость и тошноту и заканчивая потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как судороги, нарушения ритма сердца и вторичные электролитные нарушения [67–70]. В проведенном метаанализе сообщается, что применение ИПП в значительной степени взаимосвязано с гипомагниемией (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,33–2,19;  $p<0,001$ ), а зарегистрированная распространенность гипомагниемии среди получающих ИПП составляет около 19%, при этом шанс возрастал в случае применения высоких доз препаратов (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,26–3,59;  $p=0,05$ ) [71]. Необходимо отметить, что стратегией ведения пациентов с дефицитом магния, вызванным приемом ИПП, является отмена терапии препаратами ИПП [72], так как применения пероральных добавок магния часто недостаточно и они могут вызывать диспептические явления, включая диарею, тошноту и спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ при высоких концентрациях [73].

Еще одним побочным эффектом длительного применения ИПП является дефицит железа [57, 74]. ИПП повышает уровень pH в желудке, снижая секрецию желудочной кислоты, что уменьшает пищеварение белков и поглощение витаминов и минералов, включая железо [57]. Доказанным механизмом снижения уровня железа служит то, что ИПП способствуют повышению уровня системного регулятора метаболизма железа гепсидина, действие которого приводит к снижению уровня железа в плазме [57]. ИПП также приводят к ингибированию дуоденального ферропортина, под действием которого происходит всасывание железа из тонкого кишечника [57]. В свою очередь дефицит железа связан

с частотой острого ИМ и стабильной ИБС [75], что говорит о необходимости контроля уровня железа и назначения профилактических мер у пациентов, получающих ИПП.

Длительное применение ИПП приводит к воспалительным изменениям и атрофии кишечных ворсин, а также увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов в тонком кишечнике, что способствует снижению всасывания жирорастворимых витаминов, прежде всего D и K [76, 77]. Витамины D и K обладают значительным противовоспалительным действием, и было обнаружено, что коронарная кальцификация и концентрация циркулирующего витамина K имеют обратную корреляцию, т.е. чем ниже уровень витамина K, тем выше риск поражения коронаров [78–80]. Аналогичным образом дефицит витамина D ассоциируется с воспалением, высокими показателями кальциноза коронарных артерий, нарушением функции эндотелия и повышением жесткости сосудов [78–80]. Низкие уровни витамина D независимо взаимосвязаны с нарушением реперфузии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [81].

Таким образом, все изложенное демонстрирует, что длительное применение ИПП сопряжено с множеством побочных эффектов, которые могут приводить к увеличению ССС [75, 81] и требуют тщательного контроля. Кроме того, налицо и тот факт, что данные препараты нередко назначаются в условиях полиморбидности, сложным пациентам с множественными сопутствующими заболеваниями, а это в свою очередь может повышать риски нежелательных лекарственных реакций и неблагоприятного прогноза.

### **Возможности ребамипида в комплексной защите ЖКТ у пациентов, находящихся на АТТ**

Помимо ИПП на сегодняшний день инновационным препаратом для защиты ЖКТ является ребамипид (препарат Ребагит, «Промед Прага ЦС», Чехия), который уже успел доказать свою эффективность у пациентов, получающих АТТ, в том числе АКТ [82–84]. В отличие от ИПП ребамипид обладает комплексными протективными эффектами на всем протяжении ЖКТ и на всех трех уровнях организации слизистой оболочки – презпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном [85]. Механизм действия ребамипида заключается в индукции синтеза простагландинов E2 (PGE2), нормализации качественного и количественного состава слизи в слизистой оболочке ЖКТ, восстановлении белков плотных контактов, благодаря чему препарат восстанавливает барьерную функцию эпителия ЖКТ и борется с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости [86], ускоряя регенерацию клеточных элементов. Препарат обладает множественными благоприятными плейотропными эффектами, оказывает цитопротективное действие, способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, способствует элиминации гидроксильных радикалов, подавляет активацию нейтрофилов, угнетает процессы воспаления в слизистой оболочке, регулирует активность апоптоз-ассоциированных генов [87]. В исследовании среди пациентов с неклапанной ФП, получающих дабигатран, ребамипид эффективно купировал симптомы диспепсии, ассоциированной с приемом ПАОК, и характеризовался отличным профилем безопасности [84].

Ребамипид обеспечивает защиту от НПВП-индуцированного повреждения ЖКТ и модулирует микробиоту тонкой кишки [88–90]. Здесь следует отметить, что ИПП, приводя к снижению секреции соляной кислоты, могут способствовать развитию синдрома повышенного бактериального роста в желудке и тонкой кишке, снижая количество полезных (прежде всего лактофильных) бактерий и вызывая в итоге дисбактериоз и повышенную проницаемость кишечника [91–93]. Это особенно важно учитывать

в случае комбинированной АТТ с добавлением АСК к ОАК, что является нередким случаем у пациентов с ФП.

Вызванное АСК повреждение ЖКТ может быть следствием комплекса факторов, таких как истощение тканевых простагландинов и повышение восприимчивости к повреждению слизистой оболочки кишечника [94]. В таких случаях снижение продукции соляной кислоты посредством ИПП не может существенно подавлять АСК-индуцированное желудочно-кишечное повреждение. Лечение должно быть направлено на улучшение кровотока в слизистой оболочке, уменьшение воспалительной инфильтрации и одновременное стимулирование выработки слизи. В экспериментальных исследованиях [95] ребамипид ингибировал инфильтрацию воспалительными клетками слизистой оболочки желудка и улучшал качественный и количественный состав желудочной слизи, а также симулировал кровоток и секрецию простагландинов в слизистой оболочке желудка. Следует отметить, что поскольку ребамипид не влияет на желудочную секрецию, он в отличие от ИПП не нарушает естественные механизмы неспецифической защиты ЖКТ от патогенов и не создает предпосылки для индукции синдрома повышенного бактериального роста [95].

В 2021 г. опубликован метаанализ, посвященный сравнению различных методов лечения АСК-индуцированного поражения ЖКТ [96]. В анализ включены 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 503 пациентов, для лечения которых применяли разные стратегии ГТ. Результаты исследования показали, что именно стратегия добавления ребамипида к ИПП (омепразолу) в значительной степени превосходила другие виды ГТ и ассоциировалась со статистически значимым снижением риска повреждений ЖКТ на фоне применения АС в сравнении с лансопразолом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,29), рабепразолом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,08), фамотидином (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,01), мизопростолом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,02), фосфатидилхолиновым комплексом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,01) и плацебо (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,01) [96].

## Заключение

Таким образом, в условиях растущего числа пациентов, которым показано назначение ОАК (и в первую очередь ПОАК) и комбинированной АТТ, необходимо выявлять группы риска ЖКК и своевременно назначать препараты, обеспечивающие комплексную защиту ЖКТ на всем протяжении. При этом важно, чтобы подобная терапия обладала должным профилем безопасности с учетом сопутствующих заболеваний у пациентов. Согласно имеющимся данным Российских и международных исследований и актуальным междисциплинарным консенсусным документам ведущих отечественных экспертов-терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов всем данным требованиям отвечает ребамипид (препарат Ребагит, «Промед Прага ЦС», Чехия), который доказал свою эффективность у пациентов, получающих АТТ, и позволяет реализовать комплексную гастро- и энтеропroteкцию на всем протяжении ЖКТ и на всех трех структурных уровнях организации слизистой оболочки.

**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.

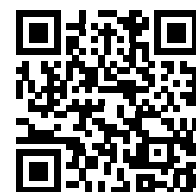
**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Bassand JP, Apeneteng PN, Atar D, et al. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol.* 2021;17(1):19-38.
- Dai H, Zhang Q, Much AA, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(6):574-82.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 (in Russian)].
- Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J (Basel).* 2016;4(1):5.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954-63.
- Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest.* 2017;152(1):81-91.
- Green L, Tan J, Morris JK, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica.* 2018;103(4):738-45.
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(8):623-8.
- Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2383-93.
- Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ.* 2013;185(2):E121-7.
- Bouget J, Vignolo D, Yvetot Q, et al. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(36):5463-73.
- Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37.
- Thapa N, Shatzel J, Deloughery TG, et al. Direct oral anticoagulants in gastrointestinal malignancies: is the convenience worth the risk? *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):807-9.
- Desai J, Granger CB, Weitz JI, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):227-39.
- Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:325-42.
- Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc.* 2012;45(2):138-44.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386-99.
- White EM, Coons JC. Direct Oral Anticoagulant Use in Special Populations: Elderly, Obesity, and Renal Failure. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(4):27.
- Gunasekaran K, Rajasurya V, Devasahayam J, et al. A Review of the Incidence Diagnosis and Treatment of Spontaneous Hemorrhage in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants. *J Clin Med.* 2020;9(9):2984.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102-7.
- Padrini R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants in patients with renal failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):1-12.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76.
- Loبراico-Fernandez J, Baksh S, Nemes E. Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs R D.* 2019;19(3):235-45.
- Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1014-22.e1.
- Schaefer JK, Erickson J, Li Y, et al. Adverse Events Associated With the Addition of Aspirin to Direct Oral Anticoagulant Therapy Without a Clear Indication. *JAMA Intern Med.* 2021;181(6):817-24.
- Penner LS, Gavan SP, Ashcroft DM, et al. Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism? *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(11):4789-811.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(1):50.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.

31. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24-33.
32. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708.
33. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021;10:23-41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021;10:23-41 (in Russian)].
34. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И., и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Терапия*. 2022;8(10):152-61 [Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI, et al. Structure of polymorbidities of the digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Therapy*. 2022;8(10):152-61 (in Russian)].
35. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-32.
36. Barkun AN, Laine L, Leontiadis GI, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):573.
37. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221-30.
38. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48.
39. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD003244.
40. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955-60.
41. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24):2947-53.
42. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ*. 1996;312(7028):414-5.
43. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238-46.
44. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410-6.
45. 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.
46. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015735.
47. Simonov M, Abel EE, Skanderson M, et al. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):72-9.e21.
48. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707-15.
49. Hu W, Luo Y, Yang X. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors Increases Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Gen Med*. 2022;15:8685-91.
50. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011;342:d2690.
51. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2010;96(5):368-71.
52. Hu W, Tong J, Kuang X, et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9638.
53. Hagymási K, Müller K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-88.
54. Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ, et al. Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients: The ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):e001952.
55. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(5):337-46.
56. Lim IH, Lee SJ, Shin BS, Kang HG. Ilaprazole and Clopidogrel Resistance in Acute Stroke Patients. *Biomedicines*. 2022;10(6):1366.
57. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. 2020;318:86-91.
58. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, et al. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res*. 2016;118(12):e36-42.
59. Taneja G, Thanikachalam PV, Rajput SK. Dose and time-dependent toxicological impact of pantoprazole on vascular endothelium and renal tissue. *Toxicol Lett*. 2020;333:97-104.
60. Kamiya C, Odagiri K, Hakamata A, et al. Omeprazole suppresses endothelial calcium response and eNOS Ser1177 phosphorylation in porcine aortic endothelial cells. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5503-11.
61. Sukridechacin N, Kulwong P, Chamiansawat S, Thongon N. Effect of prolonged omeprazole administration on segmental intestinal Mg<sup>2+</sup> absorption in male Sprague-Dawley rats. *World J Gastroenterol*. 2020;26(11):142-55.
62. Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int*. 2013;83(4):692-9.
63. Douwes RM, Gomes-Neto AW, Schutten JC, et al. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesaemia in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2019;8(12):2162.
64. Kieboom BC, Kieffe-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesaemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):775-82.
65. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings T, Hardin JW. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesaemia in a National Cohort of Veteran Patients with HIV. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:2325958218821652.
66. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022;235(4):e13846.
67. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl*. 1981;647:125-37.
68. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, et al. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):1067-72.
69. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. *J Clin Invest*. 1979;64(5):1238-44.
70. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(5):737-52.
71. Srinuttha T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesaemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17788.
72. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):405-13.
73. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.
74. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821-29.e1.
75. Meng H, Wang Y, Ruan J, et al. Decreased Iron Ion Concentrations in the Peripheral Blood Correlate with Coronary Atherosclerosis. *Nutrients*. 2022;14(2):319.
76. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2706-19.
77. Scarpignato C, Bjarnason I. Drug-Induced Small Bowel Injury: a Challenging and Often Forgotten Clinical Condition. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(11):55.
78. Janus ES, Durieux JC, Hajjari J, et al. Inflammation-mediated vitamin K and vitamin D effects on vascular calcifications in people with HIV on active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2022;36(5):647-55.
79. Xu C, Cunqing Y, Chun G, et al. The relationship between serum vitamin K concentration and coronary artery calcification in middle-aged and elderly people. *Clin Chim Acta*. 2022;531:325-30.
80. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J*. 2014;167(3):283-91.
81. Verdoia M, Vigiore F, Boggio A, et al. Vitamin D deficiency is associated with impaired reperfusion in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Vascul Pharmacol*. 2021;140:106897.
82. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330.
83. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerkinmitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1517-22.
84. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2014;30(6):478-84.
85. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. *Фарматека*. 2020;3:29-41 [Ostroumova OD, Kochetkov AI. The role of the disturbances in the intestinal barrier structure in relation to cardiovascular diseases pathogenesis and rebamipid potential in their correction. *Farmateka*. 2020;3:29-41 (in Russian)].
86. 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 [Simanenkov 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)].
87. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70.
88. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245995.
89. Lee MY, Lee S, Heo KN, et al. Rebamipide as a Potential Alternative Gastroprotective Agent to Proton Pump Inhibitor in Elderly Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users without Risk Factors. *Int J Gen Med*. 2022;15:2835-45.
90. Imai T, Hazama K, Kosuge Y, et al. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Sci Rep*. 2022;12(1):2631.
91. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1172-8.
92. Tsujimoto H, Hirata Y, Ueda Y, et al. Effect of a proton-pump inhibitor on intestinal microbiota in patients taking low-dose aspirin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(11):1639-48.
93. Takashima S, Tanaka F, Kawaguchi Y, et al. Proton pump inhibitors enhance intestinal permeability via dysbiosis of gut microbiota under stressed conditions in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(7):e13841.
94. Zhu B, Zhang W, Lu Y, et al. Network pharmacology-based identification of protective mechanism of Panax Notoginseng Saponins on aspirin induced gastrointestinal injury. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:159-66.
95. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl. 1:53-51.
96. Zhang WT, Wang MR, Hua GD, et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:730681.

**Статья поступила в редакцию /**  
**The article received: 15.05.2023**  
**Статья принята к печати /**  
**The article approved for publication:**  
**24.05.2023**



OMNIDOCTOR.RU