

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №5, 2024

VOL. 26, No. 5, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Современные подходы и технологии
в лечении гастроэнтерологических
заболеваний

■
Механизмы формирования высокого
сердечно-сосудистого риска у пациентов
с неалкогольной жировой болезнью печени

■
Летучие органические соединения –
потенциальные биомаркеры для
диагностики заболеваний органов
пищеварения

■
Анализ клинических проявлений, течения
и результатов лечения острого панкреатита
у пациентов экстренного хирургического
стационара

■
Стресс и его влияние на состояние
слизистой оболочки пищеварительного
тракта: морфологические
и функциональные изменения

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 26, №5, 2024

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, Российский университет медицины, Москва, Россия

Заместитель

главного редактора номера:

Андреев Дмитрий Николаевич,

к.м.н., доцент, Российский университет медицины, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №5

Минушкин Олег Николаевич,

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

Парфенов Асфольд Иванович,

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

Пиманов Сергей Иванович,

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

Дибиров Магомед Дибирович,

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

Ливзан Мария Анатольевна,

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

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. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 325)

j.agafonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

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

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Алена Зуева

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. 26, NO. 5, 2024

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

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

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

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Igor V. Maev,

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

Deputy Editor-in-Chief of the issue:

Dmitrii N. Andreev,

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 5

Oleg N. Minushkin,

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

Asfold I. Parfenov,

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

Sergei I. Pimanov,

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

Magomed D. Dibirov,

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

Maria A. Livzan,

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

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

Registration number: ПИ №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

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. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova

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

a.antonova@omnidocctor.ru

Yuliya Agafonova

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

j.agafonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:

Alena Zueva

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDocctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

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

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

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

НЕВРОЛОГИЯ

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

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

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

НЕФРОЛОГИЯ

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

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ПЕДИАТРИЯ

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

РЕВМАТОЛОГИЯ

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

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

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

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

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

ФТИЗИАТРИЯ

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

ХИРУРГИЯ

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

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

INTERNAL MEDICINE

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

GASTROENTEROLOGY

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

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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

DERMATOVENEROLOGY

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

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

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

CARDIOLOGY

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

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

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. 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)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

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

NEPHROLOGY

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

ONCOLOGY

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

PEDIATRICS

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

PULMONOLOGY

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

RHEUMATOLOGY

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

ENDOVASCULAR SURGERY

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

UROLOGY AND ANDROLOGY

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

PHTHISIOLOGY

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

SURGERY

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

ENDOCRINOLOGY

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

Содержание

ИНТЕРВЬЮ

Современные методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника

Интервью с Еленой Александровной Белоусовой

283

ОБЗОР

Стресс и его влияние на состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта: морфологические и функциональные изменения (обзор литературы)

М.Т. Расулова, П.Х. Ганижонов, Ш.Х. Хомидчоновна, Х.А. Одилов

286

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Медицинские и экономические аспекты применения вакуумной терапии при повреждениях пищевода

Д.А. Демальдинов, Р.Д. Мустафин

292

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анализ клинических проявлений, течения и результатов лечения острого панкреатита у пациентов экстренного хирургического стационара

А.И. Чавга, О.В. Мидленко, В.И. Мидленко, В.А. Бесов, В.Ю. Щёголев

295

ОБЗОР

Летучие органические соединения – потенциальные биомаркеры для диагностики заболеваний органов пищеварения

В.И. Пилипенко

303

ОБЗОР

Поликомпонентный растительный препарат Дипана® в лечении заболеваний гепатобилиарной системы

В.А. Приходько, С.В. Оковитый

309

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Механизмы формирования высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан

317

ОБЗОР

Известный и неизвестный гимекромон

Е.Ю. Плотникова

324

НОВОСТИ

Фармкомпания «Промомед» победила в одной из номинаций на премии Smartpharma® Awards 2024

331

ОБЗОР

Роль синбиотиков в коррекции нарушений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки

М.Д. Ардатская

332

Contents

INTERVIEW

Modern methods of diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases

Interview with Professor Elena A. Belousova

283

REVIEW

Stress and its impact on the mucosal membranes of the digestive tract: morphological and functional alterations

Mohidil T. Rasulova, Polvonjon H. Ganizhonov, Shakhzoda H. Khomidchonova, Xurshid A. Odilov

286

ORIGINAL ARTICLE

Medical and economic aspects of the use of vacuum therapy for esophageal injures

Damir A. Demaldinov, Robert D. Mustafin

292

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of clinical manifestations, course and results of treatment of acute pancreatitis in patients of an emergency surgical hospital

Andrey I. Chavga, Oleg V. Midlenko, Vladimir I. Midlenko, Viktor A. Besov, Vladimir Yu. Shchegolev

295

REVIEW

Volatile organic compounds as potential biomarkers for the diagnosis of digestive diseases

Vladimir I. Pilipenko

303

REVIEW

Multicomponent phytopharmaceutical Dipana for the treatment of hepatobiliary disorders

Veronika A. Prikhodko, Sergey V. Okovityy

309

ORIGINAL ARTICLE

Mechanisms of high cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Maria I. Syrovenko, Tatyana S. Krolevets, Maria A. Livzan

317

REVIEW

Known and unknown hymecromone

Ekaterina Yu. Plotnikova

324

NEWS

The pharmaceutical company Promomed won one of the nominations at the Smartpharma® Awards 2024

331

REVIEW

The role of synbiotics in correcting gut microbiota disorders and increased intestinal permeability

Maria D. Ardatskaya

332

Современные методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника

Интервью с **Еленой Александровной Белоусовой**, профессором, доктором медицинских наук, руководителем отделения гастроэнтерологии и заведующей кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главным гастроэнтерологом Московской области, президентом Всероссийского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника

Аннотация

Лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника является постоянно развивающейся областью медицины. Тем не менее врачи нередко сталкиваются с трудностями при ведении таких пациентов. Приглашенный эксперт Е.А. Белоусова делится своим мнением о современных методах диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, уделяя особое внимание мультидисциплинарному подходу к управлению сопутствующими заболеваниями и профилактике осложнений, вызванных медикаментозной терапией.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, лекарственно-индуцированные осложнения, диагностика воспалительных заболеваний кишечника, мультидисциплинарный подход

Для цитирования: Современные методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника. Интервью с Еленой Александровной Белоусовой. Consilium Medicum. 2024;26(5):283–284. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202843

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

INTERVIEW

Modern methods of diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases

Interview with Professor **Elena A. Belousova**

Abstract

The treatment of patients with inflammatory bowel disease is an ever-evolving field of medicine. However, doctors often face difficulties in managing such patients. In this interview, E.A. Belousova shares her expert opinion on modern methods of diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease, paying special attention to a multidisciplinary approach to the management of concomitant diseases and the prevention of complications caused by drug therapy.

Keywords: inflammatory bowel diseases, drug-induced complications, diagnosis of inflammatory bowel diseases, multidisciplinary approach

For citation: Modern methods of diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases. Interview with Professor Elena A. Belousova. Consilium Medicum. 2024;26(5):283–284. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202843

Елена Александровна, какие биомаркеры Вы считаете наиболее информативными для диагностики и прогноза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)?

Для постановки диагноза язвенного колита нужно ориентироваться на клинические симптомы. «Золотым стандартом» диагностики в этом случае является эндоскопическое исследование. Диагноз подтверждается гистологически и эндоскопически. При болезни Крона гистологическое подтверждение необязательно, потому что оно не будет отличаться от предыдущего диагноза, а патогномоничные признаки очень редко проявляются в биоптате. Обязательно нужно провести магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию или рентгенографию с акцентом на кишечник. Для первичной диагностики лабораторные методы не подходят. Из лабораторных анализов мы ориентируемся на С-реактивный белок и на фекальный кальпротектин. С-реактивный белок показывает интенсивность системного воспалительного процесса, а кальпротектин используют при дифференциальной диагностике, когда пациент по каким-то причинам отказывается от колоноскопии (если речь идет о впервые выявленных ВЗК). В динамике эти два показателя используют для мониторинга эффективности лечения и таким образом оценивают эффективность терапии. Важно понимать, что при таком лечении первыми уходят клинические симптомы, а эндоскопические проявления могут сохраняться достаточно долго, поэтому фекальный кальпротектин поможет врачу отметить клинически-позитивную динамику.

Для оценки эффективности терапии может быть использовано трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника – простой, надежный, неинвазивный метод обследования, не требующий подготовки, позволяющий провести объективную оценку активности ВЗК.

Какие последние исследования в области генетики и микробиоты Вы считаете наиболее значимыми для понимания патогенеза ВЗК?

Много исследований в настоящее время проводят в области генетики, особенно если есть другие внекишечные проявления. Идет активное изучение микрофлоры, причем в форме секвенирования метагенома. Сейчас этому придается большое значение, так как при том или ином заболевании преобладают определенные виды микроорганизмов, но конкретной адаптации этих исследований к реальной практике пока нет. Основные исследования идут по применению новых препаратов несколько других классов. Ждем препараты, ингибирующие субъединицу p19 ИЛ-23: ризанкизумаб и гуселькумаб. Недавние исследования ризанкизумаба показали, что он может быть эффективен в 4 и 5-й линии биологической терапии. Ожидаем его в 2025 г. и возлагаем на него определенные надежды. Идут исследования по новым препаратам группы ингибиторов янус-киназ, по новому классу препаратов ингибиторов сфингозин-1-фосфата, но пока они ждут подтверждения реальной клинической практикой длительного применения.

Как Вы управляете коморбидными состояниями у пациентов с ВЗК?

Сейчас гастроэнтерологи уделяют много внимания воспалительным заболеваниям, подход к ним должен быть мультидисциплинарным. Наиболее плотно мы работаем с ревматологами и дерматологами. Однако нужно привлекать профессионалов других специальностей, так как целый ряд иммуновоспалительных заболеваний имеет патогенез, сходный с ВЗК. Чаще всего мы сталкиваемся со спондилоартритами, реже ревматоидными артритами, ранними артритами, которые впоследствии могут вылиться в развернутую картину периферического спондилоартрита, псориатического артрита. Со стороны дерматологии, безусловно, часто проявляются атипичные формы псориаза (волосистой части головы, ногтей), нередко в сочетании с псориатическим артритом. Эти заболевания рассматриваются не как внекишечные проявления, а как сопутствующие заболевания сход-

ного патогенеза. В подобных случаях мы стараемся подбирать не отдельные препараты для каждой нозологии, а один препарат, который действует и на то, и на другое. Это удается не всегда, нужно исходить из понимания того, какое заболевание превалирует. Универсально действуют ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) – это инфликсимаб, цертолизумаб, адалимумаб. Однако в качестве нежелательного явления они могут дать так называемый псевдопсориаз, или неопсориаз, т.е. переключение механизма воспаления с одного цитокина на другой дает начало новому псориазу. В этом случае нужно переходить на другой препарат. Оптимальным здесь будет ингибитор ИЛ-12 и 23 – устекинумаб. Но если мы имеем дело с аксиальной формой спондилоартрита, то данные по применению устекинумаба здесь противоречивы. Поэтому при сочетании ВЗК с аксиальной формой спондилоартрита следует выбирать ингибиторы ФНО- α или янус-киназа. Таким образом, в каждом конкретном случае мы стараемся подобрать такой препарат, который подойдет и при ВЗК, и при внекишечных проявлениях.

Какие меры Вы предпринимаете для профилактики и лечения лекарственно-индуцированных осложнений у пациентов с ВЗК?

Для каждого препарата описаны свои нежелательные проявления. Например, ингибиторы ФНО- α больше других вызывают оппортунистические инфекции. Это могут быть пневмонии, обострения хронических заболеваний (цитомегаловирус, клостридии). Все это известно и описано. Поэтому у пациентов с такими заболеваниями в анамнезе мы избегаем подобных препаратов, если для их применения нет острой необходимости. Кроме того, ингибиторы ФНО- α повышают риск неоплазии, не очень сильно, но если в анамнезе была онкология любой локализации или есть риск развития рака толстой кишки, то мы тоже откажемся от них в пользу чего-то другого. У пациентов старшего возраста ингибиторы ФНО- α могут усугубить течение сердечной недостаточности. В настоящее время самыми безопасными для этой категории больных будут устекинумаб и ведолизумаб.

Тофацитиниб в качестве побочного эффекта имеет тромбообразование, что доказано у пациентов с ревматоидным артритом. При язвенном колите это не доказано, но для пациентов со стентированием или с большими и малыми рисками тромбообразования мы будем избегать назначения препаратов, которые потенциально могут вызвать тромбоз.

Безусловно, есть нежелательные эффекты, которые не описаны или очень редкие. У нас был случай повышения трансаминаз при приеме инфликсимаба. В реальной практике могут проявляться неожиданные нежелательные эффекты. Главное – вовремя выявлять такие ситуации.

Какие современные хирургические техники и подходы Вы считаете наиболее эффективными для пациентов с ВЗК? Улучшает ли это качество жизни пациентов?

При тяжелом течении язвенного колита, рефрактерного к любому лечению, мы думаем, прежде всего, о спасении жизни пациента, а не о сохранении его кишки. В этом случае однозначно проводится колэктомия, иногда с сохранением прямой кишки, иногда без, с выведением пожизненной илеостомы. При этом качество жизни пациента не должно пострадать: он будет социально адаптирован и сможет работать. Конечно, с эстетической точки зрения пациент может испытывать дискомфорт, но это лучше, чем постоянная боль.

В случае болезни Крона хирургическое лечение не гарантирует того, что у больного не будет рецидива в другой зоне, поэтому мы, гастроэнтерологи, боремся за каждый сантиметр пораженного органа и стараемся использовать все варианты консервативного лечения. Хирургические методы постоянно расширяются, умелый хирург способен делать частично органосохраняющие операции, чтобы сохранить пациенту живой орган. Если раньше вопрос однозначно ре-

шался резецированием пораженного участка, то теперь при наличии стриктуры используют стриктуропластику, иногда баллонную дилатацию стриктуры. Однако после операции при болезни Крона нужно обязательно проводить поддерживающую терапию генно-инженерными препаратами.

Какую роль играет диетотерапия в комплексном лечении ВЗК?

Хороший вопрос, поскольку к питанию практикующие врачи, как правило, подходят в основном неправильно. Во-первых, мы отказались от диетических столов. Это давно устарело. Пациенты с ВЗК в жестких диетах не нуждаются. При язвенном колите поражается только толстая кишка, а тонкая при этом не страдает. Поэтому ограничивать пациента нет нужды. Что у нас происходит на местах? Врачи поголовно запрещают молочные продукты. Почему? Непонятно. Так было рекомендовано раньше для стола 4Б, мы от него давно отказались. Если у пациента нет лактазной недостаточности, то лишать его легкодоступного белка нет необходимости. Во-вторых, кисломолочные продукты являются регуляторами микрофлоры толстой кишки, поэтому необходимо спросить пациента о его пищевых привычках. Гастроэнтерологи должны запрещать только самые «криминальные» продукты и только на период обострения: острое, жареное в большом количестве масла, соленое, жирное. А пациенту в ремиссии можно разрешить шашлык и красное вино.

При болезни Крона подход более строгий, так как очаг поражения находится в тонкой кишке, где происходит переваривание и всасывание. Но, в принципе, нужно рекомендовать пациенту ограничить прием продуктов, которые он субъективно плохо переносит.

Какие диетические подходы Вы рекомендуете для управления симптомами и поддержания ремиссии?

Суть любого лечения, в том числе и диетического, в улучшении качества жизни. Пациент, сидящий на жесткой диете, страдает. Ему нужно быть полностью социально адаптированным, ходить в ресторан, например, и есть то, что едят другие люди из его окружения. Давно доказано, что необходимости в жестких диетах нет.

Однако появилось направление диетического питания, очень узко направленное, в основном оно используется для детей. Речь идет о так называемой исключительной диете, которую назначают при среднетяжелой форме болезни Крона и которая может заменить лекарственную терапию. Это очень большая тема, но в настоящий момент этот вопрос требует более высокого уровня доказательности.

Независимо от формы заболевания, легкой или тяжелой, поддерживающая терапия препаратом, который вывел пациента в ремиссию, должна проводиться длительно или пожизненно.

Если при язвенном колите пациент начал прием месалазина и вышел на терапевтической дозе в ремиссию, значит для него этот препарат стал оптимальным и подходит для длительной поддерживающей терапии, иначе пациент получит обострение. На поддерживающей терапии можно вести достойную жизнь, несмотря на заболевание.

Подготовлено редактором журнала
Consilium Medicum. Гастроэнтерология
Евой Буковской

Статья поступила в редакцию /
The article received:
25.06.2024
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Стресс и его влияние на состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта: морфологические и функциональные изменения (обзор литературы)

М.Т. Расулова, П.Х. Ганижонов[✉], Ш.Х. Хомидчонова, Х.А. Одилов

Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Узбекистан

Аннотация

Исследования морфофункциональных изменений слизистых оболочек пищеварительного тракта при стрессе имеют высокую актуальность в медицинской науке и практике. Понимание данных изменений может стать ключевым для разработки эффективных методов профилактики и лечения связанных с этим проблем. Это также имеет значение для улучшения качества жизни людей, подверженных стрессу в различных сферах жизни. В литературном обзоре рассмотрены физиологические изменения в пищеварительном тракте при стрессе. Стресс вызывает комплексное воздействие на функциональное состояние пищеварительной системы, включая изменения кровоснабжения, перистальтики и выработки ферментов. Такие процессы могут привести к нарушению пищеварения и усугублению расстройств.

Ключевые слова: пищеварительный тракт, морфологическое изменение, гистохимия, физиология, иммуногистохимия

Для цитирования: Расулова М.Т., Ганижонов П.Х., Хомидчонова Ш.Х., Одилов Х.А. Стресс и его влияние на состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта: морфологические и функциональные изменения (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2024;26(5):286–291.

DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202671

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Stress and its impact on the mucosal membranes of the digestive tract: morphological and functional alterations. A review

Mohidil T. Rasulova, Polvonjon H. Ganizhonov[✉], Shakhzoda H. Khomidchonova, Xurshid A. Odilov

Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan

Abstract

Studies of morphological changes in the mucous membranes of the digestive tract under stress are highly relevant in medical science and practice. Understanding these changes can be key to developing effective prevention and treatment methods for related problems. It is also important to improve the quality of life of people who are stressed in various areas of life. The literature review examines the physiological changes in the digestive tract under stress. Stress causes a complex effect on the functional state of the digestive system, including changes in blood supply, peristalsis and enzyme production. Such processes can lead to digestive disorders and aggravation of disorders.

Keywords: digestive tract, morphological change, histochemistry, physiology, immunohistochemistry

For citation: Rasulova MT, Ganizhonov PH, Khomidchonova SH, Odilov XA. Stress and its impact on the mucosal membranes of the digestive tract: morphological and functional alterations. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):286–291. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202671

Введение

Стресс, являясь неотъемлемой частью современной жизни, оказывает значительное воздействие на физиологические процессы организма. Одной из наиболее чувствительных к негативному воздействию стресса систем органов является пищеварительная система. В связи с этим исследование морфофункциональных изменений слизистых оболочек пищеварительного тракта при стрессовых воздействиях представляет высокую актуальность [1].

Исследование А.О. Ворвуля и соавт. (2022 г.) подчеркивает, что интраперитонеальное введение нейропептида

адренкортикотропного гормона 4-7 [АКТГ(4-7)-PGP] снижает уровень кортикостерона и уменьшает патологические изменения в толстой кишке крыс при стрессе, ускоряя их адаптацию к нему. В результате выявлено, что под воздействием стресса происходят изменения в стенке толстой кишки, такие как атрофия тканей, воспалительные реакции, а также изменения функциональной активности и числа тучных клеток (ТК), сопровождающиеся увеличением уровня кортикостерона в сыворотке крови. Одновременно наблюдалось увеличение скорости адаптации толстой кишки к стрессу при воздействии нейропептида.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Ганижонов Полвонжон Хасанжонович** – ассистент каф. физиологии Ферганского медицинского института общественного здоровья. E-mail: ganizhonov94@mail.ru

Расулова Мохидил Турсуналиевна – канд. биол. наук, доц., зав. каф. физиологии Ферганского медицинского института общественного здоровья

Хомидчонова Шахзода Хасанзода – ассистент каф. гистологии и биологии Ферганского медицинского института общественного здоровья. E-mail: shakhzoda.khomidchonova@mail.ru

Одилов Хуршид Акмалжон угли – ассистент каф. физиологии Ферганского медицинского института общественного здоровья. E-mail: andrologn1@gmail.com

[✉]**Polvonjon H. Ganizhonov** – Assistant, Fergana Medical Institute of Public Health. E-mail: ganizhonov94@mail.ru; ORCID: 0009-0000-7458-1782

Mohidil T. Rasulova – Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Fergana Medical Institute of Public Health

Shakhzoda H. Khomidchonova – Assistant, Fergana Medical Institute of Public Health. E-mail: shakhzoda.khomidchonova@mail.ru; ORCID: 0009-0003-1827-8107

Xurshid A. Odilov – Assistant, Fergana Medical Institute of Public Health. E-mail: andrologn1@gmail.com; ORCID: 0009-0008-2145-2248

Выявленное положительное влияние можно объяснить многофункциональными эффектами этого нейропептида как физиологического, так и фармакологического характера [2].

Работа Н.А. Золотовой и соавт. (2020 г.) подтверждает, что холодовой стресс влияет на морфофункциональные изменения ободочной кишки мышей, выявляя различия в иммунных реакциях между самцами и самками. У самок отмечались увеличение тромбоцитов и лейкоцитов в крови, а также изменения в тканях тимуса и селезенки. Животные находились в физиологическом напряжении, что сказывалось на их иммунных реакциях и состоянии ободочной кишки. Половые различия в реакции на холодовой стресс указывают на важность учета таких факторов при оценке адаптации организма к стрессу и его влиянии на здоровье в условиях неблагоприятной окружающей среды [3].

Публикация Н.Н. Беляевой и соавт. указывает на токсичность одностенных углеродных нанотрубок для тонкой кишки крыс, подчеркивая важность изучения материалов для предотвращения негативных последствий. Исследование на крысах Wistar показало, что одностенные углеродные нанотрубки вызывают дозозависимую деструкцию тонкой кишки, проявляющуюся увеличением дефектов ворсин с апикальным некрозом. Эффекты сохранялись и усиливались даже через 3 мес после воздействия. Витамины А и Е также оказывали негативное воздействие на тонкую кишку, а их комбинированное воздействие усиливало токсичность, что подтверждалось изменениями в структуре ворсин. Исследование подчеркивает важность осторожного изучения воздействия материалов на организм для предотвращения негативных последствий [4].

Работа Ю.Н. Чернышевича и соавт. демонстрирует, что холестаза влияет на стенку тощей кишки крыс и их потомства, вызывая морфологические и биохимические изменения. Экспериментальный холестаза на 17-й день беременности крыс оказывает существенное воздействие на структурные компоненты стенки тощей кишки и ее оболочек у их потомства. Изменения в слизистой оболочке, эпителиоцитах и ферментативной активности свидетельствуют о нарушении энергетического обмена и синтеза веществ, что влияет на развитие и функционирование кишки. Эти изменения наблюдались у крыс и их потомства на разных этапах развития, указывая на стабильность патологических процессов [5].

Исследование В.А. Королева и соавт. (2014 г.) показывает, что интоксикация инсектицидом и хронический стресс влияют на желудочную оболочку крыс, но этилметилгидроксипиридина сукцинат может уменьшить их негативные эффекты. Интоксикация банколом вызывает увеличение толщины слизистой оболочки, десквамирование железистого эпителия и воспалительные реакции. Этилметилгидроксипиридина сукцинат после интоксикации показывает положительные эффекты, уменьшая отечность слизистой оболочки и воспалительные изменения. Таким образом, данное исследование подчеркивает важность влияния интоксикации и стресса на состояние желудочной оболочки и подтверждает потенциал антиоксидантных препаратов в коррекции и улучшении состояния желудочной ткани после подобных негативных воздействий [6].

Б.Т. Тастемирова (2023 г.) изучала влияние ограничения движения на морфологическую структуру слизистой оболочки желудка у подопытных животных. Работа показала, что ограничение движения вызывает изменения в структуре желудка, такие как утолщение слизистой оболочки и подслизистого слоя, что может привести к появлению эрозий и язв. У животных выявлено повышение содержания гастрин в крови, что указывает на включение холинергического механизма в повышение кислотно-пептического фактора желудка. Эксперимент показал, что подопытные животные сначала проявляли стрессовые реакции, но за-

тем адаптировались к условиям эксперимента, хотя потеряли в массе тела. Автор делает выводы о воздействии гипокинезии на морфогенез структурных изменений в желудке, что может быть предпосылкой для развития дистрофических, дисрегенераторных и воспалительно-гиперпластических изменений. Ограничение двигательной активности также может увеличивать риск развития эрозий и язв у животных [7].

Л.С. Кудряшов и соавт. (2018 г.) исследовали влияние добавленных в вареную колбасу пищевых свекловичных волокон и лактулозного сиропа на состояние кишечной слизи у крыс. Результаты показали положительное влияние такой колбасы на состояние слизистой оболочки, что проявлялось в стимуляции выработки слизи и увеличении содержания полезных бактерий в кишечнике. Поверхностные клетки становятся выше, частота деления в кишечных железах увеличивается. Кроме того, у крыс, потреблявших такую колбасу, замечено значительное увеличение количества полезных бактерий в обеих частях кишечника [8].

И.Ю. Буровенко и соавт. (2019 г.) изучали всасывание моносахаридов в изолированной петле тонкой кишки у крыс и воздействие антимикробных препаратов на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии. Исследование показало, что антимикробные препараты ухудшают морфофункциональные характеристики миокарда и угнетают активный транспорт глюкозы и фруктозы в тонкой кишке. Авторы считают, что необходимо дальнейшее исследование механизмов этих изменений в клетках тонкой кишки и кардиомиоцитах при использовании единых методологических подходов [9].

Т.М. Нарымбетова (2023 г.) выявила, что ограничение двигательной активности у крыс вызывает изменения в структуре слизистой оболочки желудка, что может привести к развитию различных патологий. Автор обнаружила, что гипокинезия вызывает ряд изменений, включая дистрофические и дегенеративные, воспалительные процессы, а также гиперплазию (увеличение числа клеток) в определенных компонентах структуры желудочной стенки. Эти изменения ведут к утолщению слизистой оболочки и подслизистого слоя желудка. Описание морфологических изменений включает в себя различные аспекты, такие как разрыхление клеток, гиперхромия ядер, увеличение размеров париетальных клеток (клеток, отвечающих за выработку кислоты) и эндокринных клеток, ответственных за выработку гормонов [10].

В. Аскарьянц и соавт. (2014 г.) представили исследование о ферментативной активности тонкой кишки у крыс в разных группах. Выявлено, что у крыс из агрессивных групп наблюдаются отличия в функциональной активности тонкой кишки, а бромдигидрохлорфенилбензодиазепин лучше корректирует нарушения у агрессивных взрослых крыс по сравнению с крысами из других групп при иммобилизационном стрессе. Эксперименты проведены на взрослых и молодых крысах разного возраста, выведенных из различных групп, включая агрессивные, неагрессивные и смешанные группы. Выявлена вариабельность ферментативных активностей у потомства в зависимости от поведенческих особенностей родителей. Интересно отметить, что применение бромдигидрохлорфенилбензодиазепина по-разному влияет на улучшение функционального состояния тонкой кишки у взрослых крыс в зависимости от их поведенческих особенностей и возраста [11].

Ю.В. Гайворонская и соавт. изучали воздействие избыточного потребления рафинированного пальмового масла на морфофункциональное состояние надпочечных желез у белых крыс-самцов различных возрастных групп. Эксперимент проведен на 108 белых крысах-самцах, исследование начиналось через 6 нед употребления пальмового масла и продолжалось при добавлении этого масла в рацион

животных. Результаты показали, что избыточное присутствие пальмового масла в рационе крыс сопровождалось увеличением размеров отдельных зон надпочечных желез, а также площадей и плотности ядер клеток, расположенных в этих зонах. Эти изменения увеличивались по мере продолжения эксперимента и различались в зависимости от возраста крыс: наиболее выраженные у неполовозрелых, затем у половозрелых и наименьшие – у крыс старческого возраста. Важно отметить, что данные изменения у неполовозрелых животных не продолжались при длительном употреблении пальмового масла [12].

Т.М. Нарымбетова (2023 г.) представила результаты морфологического и морфометрического анализа слизистой оболочки желудка крыс. Работа подчеркивает изменения, такие как отечно-геморрагические нарушения, дистрофические изменения в клетках и другие, вызванные ограничением двигательной активности в сочетании с высокими температурами. Несмотря на объем проведенного исследования и детальное описание изменений в структуре слизистой оболочки желудка при ограничении двигательной активности и высоких температурах, следует отметить, что статья представляет скорее технический интерес и может быть полезной для специалистов в области морфометрии и биомедицинских исследований [10].

М.М. Миннебаев обзорно рассмотрел реакцию лимфатических узлов при лимфоретикулезе и их значение в иммунном ответе, адаптации организма к физическим нагрузкам и в клинической практике. При лимфоретикулезе наблюдается гиперплазия лимфатических узлов с увеличением числа лимфоцитов, малодифференцированных лимфоидных клеток и плазмобластов, что предполагает активизацию иммунитета. Эти изменения в целом свидетельствуют о повышении функциональной активности узлов, имеющей адаптивный характер. Однако при продолжительной лихорадочной реакции также выявлено увеличение числа ШИК-позитивных клеток в лимфатических узлах, застой лимфы и лизис лимфоцитов, что сигнализирует о деструкции соединительной ткани и требует организации соответствующего лечения для предотвращения этих изменений. Активация центральной лимфодинамики при адекватных нагрузках коррелирует с изменениями в микролимфоциркуляции, что свидетельствует о роли лимфатической системы в адаптации к физической активности [13].

А.Ю. Ерофеев (2020 г.) провел морфологическое исследование миндалевидного комплекса мозга, который играет важную роль в эмоциональных процессах и регуляции поведения. Результаты позволяют понять морфологические особенности структуры и компонентов этого комплекса. В статье приводятся результаты исследования, где описываются изменения в ядрах миндалин у животных, подвергнутых иммобилизации. Наблюдались дистрофические изменения в нейронах, такие как отек, сморщивание, а также изменения в размере ядер нейронов. Эти изменения указывают на то, что стрессовые факторы, такие как иммобилизация, могут оказывать негативное воздействие на структуру и состояние миндалевидного комплекса [14].

И.П. Бобров и соавт. (2020 г.) исследовали влияние различных режимов глубокой иммерсионной гипотермии на морфофункциональную активность тучных клеток (ТК) легких у крыс Wistar в эксперименте. Эксперимент проводился на 45 крысах, подвергнутых различным режимам гипотермии: индивидуальные клетки с животными погружались в воду температурой 5°C при температуре окружающей среды 7°C. Критерием завершения воздействия холодового фактора являлось достижение животными глубокой гипотермии, определяемой ректальной температурой 20–25°C. Материал для гистологического исследования отбирали сразу после гипотермии и в последующие дни (через 2, 7 и 14 сут). Результаты показали, что сразу после воздействия холодового фактора в легочной ткани животных обнаруживали круп-

ные ТК в состоянии гранулоцитоза. Это исследование указывает на значимость ТК в процессе адаптации организма к холоду, их реакцию на многократные гипотермические воздействия и изменения, происходящие в легочной ткани в ответ на эти воздействия [15].

С.М. Сулейманов и соавт. (2015 г.) отметили, что у телят при экспериментальной неинфекционной желудочно-кишечной патологии электронно-микроскопически в клетках коры надпочечников наблюдалось просветление матрикса митохондрий, явление полиморфизма в последних, очаговое увеличение количества липидных включений, повреждение и лизис мембранных структур эндоплазматической сети. В аденогипофизе у телят при экспериментальной неинфекционной желудочно-кишечной патологии наблюдалось увеличение количества хромофильных клеток при уменьшении количества хромофобных и значительное количество ацидофильных клеток. Последние находились в состоянии некробиоза у телят, больных колибактериозом. При этом некоторые дистрофические ацидофилы, иногда сливаясь, представлялись в виде многоядерной гигантской клетки. Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что как при неинфекционной, так и при инфекционной желудочно-кишечной патологии у новорожденных телят в патологический процесс на структурно-функциональном уровне вовлекаются органы пищеварения и эндокринные железы. Однако изменения по глубине и обратимости в органах пищеварения и эндокринных железах при инфекционной желудочно-кишечной патологии имели воспалительный характер [16].

Е.П. Дрожжина и соавт. провели исследование влияния питания на морфогенез мышечной оболочки ободочной кишки у белых крыс. Работа описывает изменения, вызванные длительным потреблением диспергированной пищи. Для проведения исследования выбраны белые крысы в возрасте от 3 до 6 мес. Группы животных разделили на две: контрольную группу, потреблявшую стандартное питание, и экспериментальную группу, в рационе которой длительное время преобладала диспергированная пища. Анализ показал увеличение толщины мышц и увеличение числа мышечных волокон, что, вероятно, является адаптацией к измененным условиям пищеварения [17].

Л.М. Яковлева и соавт. изучали морфофункциональные изменения слизистой оболочки тонкого кишечника при хронической алкогольной интоксикации. Исследования, посвященные данной теме, проводились на экспериментальных животных с целью выявления и анализа морфофункциональных изменений слизистой оболочки тонкого кишечника под воздействием алкоголя. Результаты показали, что, во-первых, длительное воздействие алкоголя приводит к атрофии ворсинок кишечника, что сопровождается уменьшением поглотительной поверхности и, следовательно, снижением эффективности пищеварения и всасывания питательных веществ. Во-вторых, наблюдается утолщение базальной мембраны эпителия кишечника и уменьшение выраженности микроворсинок, что может приводить к нарушению микроциркуляции и, как следствие, к гипоксии тканей [18].

Исследовательская работа М.А. Осадчук и соавт. направлена на изучение влияния поражения гепатобилиарной системы, особенно печени, на структурные и функциональные особенности ТК в двенадцатиперстной кишке у потомства самок крыс в случае хронического поражения печени β-галактозамином. В эксперименте использовались белые лабораторные крысы, самки и их потомство, которое подверглось хроническому воздействию β-галактозамина, вызывающего поражение печени. Результаты свидетельствуют о повышенном количестве ТК у животных из экспериментальной группы по сравнению с контрольной. Данный факт может быть связан с компенсаторными механизмами организма, приводящими к увеличению числа ТК, не подвергшихся значительной дегрануляции. Это,

в свою очередь, может указывать на нарушения в регуляции данных клеток. Авторы подчеркивают важность исследования, обозначая, что состояние здоровья родителей, особенно матери, непосредственно влияет на заболеваемость и смертность новорожденных и детей в раннем возрасте [19].

Е.В. Давыдова и соавт. (2022 г.) изучали влияние озонотерапии на иммунные показатели при оксазолон-индуцированном язвенном колите у крыс-самцов линии Wistar. Исследование включало 64 половозрелые крысы, которым индуцирован язвенный колит при помощи оксазолон. Озонотерапия проведена в течение 6 дней, при этом озон-кислородную смесь вводили либо внутривнутрино, либо ректально. Эксперимент показал постепенное нарастание повреждения тканей толстого кишечника в течение исследования. Общее количество лимфоцитов увеличивалось, при этом уменьшалось количество CD4⁺-лимфоцитов и FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов, связанных с иммунорегуляцией. Концентрация интерлейкина (ИЛ)-17 и 23 также возрастала по мере усиления воспалительных изменений. Внутривнутрино введение озона значительно снизило уровень лимфоцитов в очаге воспаления на 6-й день с восстановлением количества CD4⁺ и FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов. Уровни ИЛ-17 и 23 продолжали расти, однако уровень 23 на 6-й день оказался ниже в сравнении с группой животных без лечения. Ректальное введение озона также привело к нормализации FoxP3-клеток и значимому снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и 23 к 6-му дню по сравнению с группой животных без лечения, что может быть связано с проявлением противовоспалительных свойств озона [20].

Исследование Г.М. Гаджиевой и соавт. (2015 г.) фокусируется на изучении пищеварительной системы у молодых жвачных животных в ранней стадии их развития. Исследования позволяют предположить, что ягнята, начавшие потреблять растительные корма с раннего возраста, достигают функциональной зрелости рубца и процессов ферментации, сравнимых с взрослыми животными. Это позволяет заключить, что они готовы к переходу на безмолочное питание с точки зрения качественных морфофункциональных показателей преджелудков. Несмотря на снижение потребления молока, рост потребления травы и комбикорма приводит к дальнейшему увеличению массы рубца, тонкого и толстого отделов кишечника [21].

Литературный обзор И.Т. Щербакова и соавт. (2017 г.) описывает результаты исследований, связанных с морфологическими изменениями в слизистой оболочке пищеварительного тракта у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Согласно авторам, несмотря на то, что СРК воспринимают как функциональное заболевание, гистологические данные свидетельствуют о наличии выраженных морфофункциональных изменений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Обсуждается влияние грибов рода *Candida* на слизистую оболочку кишечника и отмечается, что их обнаружение может свидетельствовать о стойких дисбиотических нарушениях в кишечнике. Изучение проведено на группе из 24 пациентов, которым поставлен диагноз СРК. Пациенты прошли через различные клинические, лабораторные, инструментальные и гистологические исследования. Образцы тканевой слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки подвергнуты гистологическому, гистохимическому и морфометрическому анализу, а также проведена оценка микрофлоры [22].

В публикации О.О. Алибекова обсуждается значимость правильного питания для здоровья микробиоты у пациентов с хроническими заболеваниями. Представлены результаты эксперимента на крысах, где изучались изменения в морфологии и функции толстой кишки под воздействием белковой нагрузки. В результате выявлены атрофические изменения слизистой оболочки, замедление процессов абсорб-

ции, а также изменения в мышцах и соединительной ткани. Крыс разделили на две группы: контрольную, которая получала обычный рацион, и экспериментальную, где животные в течение 60 дней получали вареный яичный белок. Вывод указывает на то, что белковая нагрузка вызывает атрофические изменения в толстой кишке, что может замедлить процессы абсорбции и привести к атрофии и склерозу в мышцах и соединительной ткани кишечника [23].

Статья Л.Р. Мутошвили и соавт. (2021 г.) представляет обзор исследований роли кишечной лимфоидной ткани в иммунной системе. Представлены результаты изучения параметров лимфоидной ткани кишечника у клинически здоровых крыс. Исследование проводилось на белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Материалом для анализа служили ткани кишечника, подвергнутые обработке согласно стандартным методикам. Показано, что лимфоидные бляшки (ЛБ) представляют собой сгруппированные образования, расположенные в слизистой оболочке кишечника. Эпителий, контактирующий с ЛБ, отличается отсутствием бокаловидных клеток. Под эпителиальным пластом кишки обнаруживаются плазмациты. В статье также описываются М-клетки, располагающиеся со стороны просвета кишки к ЛБ, они играют важную роль в захвате антигенов и представлении их компонентам ЛБ. Кроме того, представлены различные зоны внутри ЛБ, классифицируемые по разным авторам [24].

В.Г. Гринь (2020 г.) рассматривает тот факт, что современная медицина все более обращает внимание на проблемы, связанные с нарушениями микробиоценоза в организме после приема антибиотиков. Одной из таких проблем является изучение состояния желудка и слепой кишки у белых крыс после применения кларитромицина. В эксперименте использовались 30 самцов белых крыс среднего возраста и массой тела около 200 г. Антибиотик подавался 2 раза в сутки в течение определенного периода. Исследование показало значительные изменения в структуре и функциональности желудка и слепой кишки у крыс. У части крыс отмечалось уменьшение объема слепой кишки почти в 2 раза по сравнению с объемом желудка, вызванное изменениями в структуре желудка. У остальных животных наблюдалось обратное явление: объем слепой кишки превышал объем желудка. Это связано с изменениями структуры слепой кишки и увеличением образования складок слизистой оболочки, возможно, из-за недостаточного поступления остаточных продуктов пищи из тонкой кишки [25].

Обзор исследования, проведенного М.К. Гуловым и соавт., посвящен патогенезу острой спаечной тонкокишечной непроходимости, где изучены механизмы развития данного состояния. Материалом и методами служил анализ результатов комплексного обследования 50 пациентов, страдающих от острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Из обобщенных данных работы стало ясно, что у 92% из 50 обследованных пациентов причиной развития острой спаечной тонкокишечной непроходимости стали различные патологии органов брюшной полости. Эти патологии включали в себя историю разнообразных операций, и лишь в 8% случаев проблема возникла без предшествующих хирургических вмешательств. Результаты показали значительное снижение содержания серотонина в биоптатах слизистой тонкой кишки и в сыворотке крови. Это снижение связано с усилением оксидантного стресса и активацией цитокинов у пациентов, которые перенесли хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, а также имели воспалительные процессы в тонком кишечнике. Данные изменения в организме приводили к нарушению моторной функции тонкого кишечника и развитию пареза кишечника. В зависимости от степени поражения и возникновения патоморфологических изменений в стенках тонкой кишки формировались висцераль-

ные спайки между органами брюшной полости или между органами и стенкой брюшной полости, что и приводило к острой спаечной тонкокишечной непроходимости. В заключение отмечается, что в патогенезе острой спаечной тонкокишечной непроходимости основное значение придается снижению количества и изменению качественного состава ЕС-клеток слизистой тонкой кишки, которые ответственны за продукцию серотонина [26].

С.П. Сидоров и соавт. представили анализ результатов исследования токсического воздействия иприта (химического вещества, относящегося к типу боевых отравляющих веществ) на крыс. Подробно описана характеристика симптомов и последствий интоксикации крыс этим веществом в диапазоне доз от минимально летальной до абсолютно летальной. Установлено, что медианное время выживания крыс варьирует в зависимости от дозы введенного иприта и составляет от 3,3 до 4,1 сут. Авторы делают предположение о существовании относительно устойчивой критической системы в организме, связанной, вероятно, с ЖКТ. Результаты также описывают морфофункциональные изменения в ЖКТ крыс, подвергнутых действию иприта в дозе 1,0 ЛД₅₀ (доза, вызывающая смерть у 50% животных). В частности, подчеркивается поражение слизистой кишечника катаральным типом с сохранением воспалительно-деструктивных изменений и клеточной гибели. Подробно описывается временная и пространственная организация патоморфологических изменений в кишечнике, особенно в системе «крипта – ворсинка» [27].

Заключение

В ходе литературного обзора рассмотрены различные исследования, посвященные влиянию стресса, ограничения движения, питания и других факторов на морфофункциональное состояние органов пищеварительной системы у животных. Выявлено, что стресс, холодовой стресс, хроническая алкогольная интоксикация, избыточное потребление рафинированного пальмового масла, ограничение движения и другие факторы могут приводить к разнообразным изменениям в структуре и функции ЖКТ, таким как атрофия тканей, воспалительные реакции, изменения в слизистой оболочке и другие патологические процессы. Некоторые работы указывают на возможность коррекции или смягчения эффектов данных патологий с помощью определенных медикаментов или добавок к питанию. Однако для полного понимания механизмов этих изменений требуются дальнейшие исследования.

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.

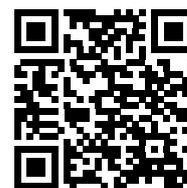
Литература/References

1. Мамасаидов Ж.Т., Ганижонов П.Х. Морфофункциональные изменения слизистых оболочек пищеварительного тракта при стрессе. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023;4(5):541-6 [Mamasaidov Zht, Ganizhonov PKh. Morfofunktsional'nyie izmeneniia slizistyykh obolochek pishchevaritel'nogo trakta pri strasse. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023;4(5):541-6 (in Russian)].
2. Ворвуль А.О., Медведева О.А., Бобынцев И.И., и др. Влияние пептида АКТИ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние микробиоценоза толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(4):68-77 [Vorvul AO, Medvedeva OA, Bobyntsev II, et al. Effect of ACTH(6-9)-PRO-GLY-PRO peptide on state of colon microbiocenosis in rats under conditions of chronic restraint stress. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(4):68-77 (in Russian)]. DOI:10.48612/agmu/2022.17.4.68.77
3. Золотова Н.А., Цветков И.С., Хочанский Д.Н., и др. Морфофункциональные изменения ободочной кишки и иммунные реакции при холодовом стрессе у самцов и самок мышей C57BL/6. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(4):50-64 [Zolotova NA, Tsvetkov IS, Khochanskiy DN, et al. Morphofunctional changes in the colon and immune responses during cold stress in male and female C57BL/6 mice. *Clinical Experimental Morphology*. 2020;9(4):50-64 (in Russian)]. DOI:10.31088/CEM2020.9.4.50-64
4. Беляева Н.Н., Вострикова М.В., Демина Н.Н. Влияние комплекса витаминов А и Е на структуру тонкой кишки крыс после двухнедельного воздействия одностенных углеродных нанотрубок и через три месяца после него. *Гигиена и санитария*. 2019;98(12):1414-9 [Belyaeva NN, Vostrikova V, Demina NN. The effect of vitamins A and E on the structure of the small intestine of rats after two weeks and then three months following exposure to single-walled carbon nanotubes. *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(12):1414-9 (in Russian)]. DOI:10.18821/0016-9900-2019-98-12-1414-1419
5. Чернышевич Ю.Н. Морфофункциональный анализ тощей кишки крысят, развивавшихся в условиях холестаза матери. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014;3(47):33-7 [Chernyshevich YuN. Morfofunktsional'nyi analiz toshchei kishki kryсят, razvivavshikhsia v usloviakh kholestaza materi. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2014;3(47):33-7 (in Russian)].
6. Королев В.А., Ляшев Ю.Д., Кирищева Н.Е., Грибач И.В. Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка крыс при острой и хронической интоксикации инсектицидом «Банкол» и дальнейшей коррекцией мексидолом. *Человек и его здоровье*. 2014;3(3):22-6 [Korolev VA, Lyashev YuD, Kirischeva NE, Gribach IV. Morphological characteristics of the gastric mucosa of rats with acute and chronic intoxication with insecticide Bensultap and further correction with mexidol. *Humans and Their Health*. 2014;3(3):22-6 (in Russian)].
7. Тастемирова Б.Т. Влияние ограничения движения на морфологическую структуру слизистой оболочки желудка у подопытных животных в экспериментальных условиях. *Мировая наука*. 2023;5(74):268-74 [Tastemirova BT. Influence of motion limitations on the morphological structure of the gastric mucosa in experimental animals under experimental conditions. *Mirovaia Nauka*. 2023;5(74):268-74 (in Russian)].
8. Кудряшов Л.С., Куприянов В.А., Щербakov И.Т., и др. Влияние колбасы вареной обогащенной лактулозой и пищевыми волокнами на морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстого кишечника и микробиоценоз у крыс. *Теория и практика переработки мяса*. 2018;3(1):4-15 [Kudryashov LS, Kupriyanov VA, Scherbakov IT, et al. The impact of the cooked sausage enriched with lactulose and food fibers on the morphofunctional condition of the mucous membrane of the large intestine and microbiota (microbiocenosis) in rats. *Theory and Practice of Meat Processing*. 2018;3(1):4-15 (in Russian)]. DOI:10.21323/2414-438X-2018-3-1-4-15
9. Буровенко И.Ю., Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., и др. Исследование всасывания моносахаридов в изолированной петле тонкой кишки и устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии у крыс при введении антимикробных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;163(3):43-50 [Burovenko IYu, Borshchev YuYu, Minasian SM, et al. The study of absorption of monosaccharides in the isolated intestine and resistance of the myocardium to ischemia-reperfusion in rats after administration of antimicrobial agents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3):43-50 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50
10. Нарымбетова Т.М. Влияние ограничения движения на морфологическую структуру слизистой оболочки желудка у подопытных животных в экспериментальных условиях. *Мировая наука*. 2023;5(74):208-14 [Narymbetova TM. Effect of restriction on the morphological structure of the gastric mucosa in experimental animals under experimental conditions. *Mirovaia Nauka*. 2023;5(74):208-14 (in Russian)].
11. Аскарьянц В., Абдумаджидов А., Курбанова М., Нигманов Б. Влияние фенезапема на топографию и активность энтеральных ферментов у растущих крыс в условиях иммобилизационного стресса. *Проблемы биологии и медицины*. 2014;4.1(81):108-11 [Askaryants VP, Abdumadzhidov AA, Kurbanova MB, Nigmanov BB. Influence of phenazepam on topography and enteral enzymes activity in growing rats with immobilization stress. *Problems of Biology and Medicine*. 2014;4.1(81):108-11 (in Russian)].
12. Гайворонская Ю.В. Структурно-функциональное состояние надпочечных желез у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении пальмового масла. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018;8(7):274-6 [Gayvoronskaia YuV. Strukturno-funktsional'noie sostoianie nadpochechnykh zhelez u belykh kryс razlichnogo vozrasta pri izbytochnom upotreblenii pal'movogo masla. *Biulleten' Meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2018;8(7):274-6 (in Russian)].

13. Миннебаев М.М. Физиология и патофизиология лимфатической системы. Результаты исследований и научные перспективы развития кафедры. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(1):118-23 [Minnebaev MM. Fiziologiya i patofiziologiya limfaticheskoj sistemy. Rezultaty issledovanii i nauchnye perspektivy razvitiia kafedry. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;96(1):118-23 (in Russian)].
14. Ерофеев А.Ю. Морфологические изменения структур миндалярного комплекса крыс при хроническом стрессе. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2020;(3):57-61 [Erofeev AYu. Morfologicheskie izmeneniia struktur amigdaliarnogo kompleksa krysv pri khronicheskom stresse. *Volgogradskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal*. 2020;(3):57-61 (in Russian)].
15. Бобров И.П., Лепилов А.В., Шахматов И.И., и др. Роль тучных клеток в процессах адаптации легких к однократной и многократной глубокой иммерсионной гипотермии. *Бюллетень медицинской науки*. 2020;2(18):10-7 [Bobrov IP, Lepilov AV, Shakhmatov II, et al. Rol' tuchnykh kletok v protsessakh adaptatsii legkikh k odnokratnoi i mnogokratnoi glubokoi immersioinnoi gipotermii. *Biulleten' Meditsinskoi Nauki*. 2020;2(18):10-7 (in Russian)].
16. Сулейманов С.М., Павленко О.Б., Сапожкова О.А., и др. Структура органов пищеварения и эндокринных желез при желудочно-кишечной патологии у новорожденных телят. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2015;2(26):35-40 [Suleimanov SM, Pavlenko OB, Sapozhkova OA, et al. Struktura organov pishchevareniia i endokrinnykh zhelez pri zheludochno-kishechnoi patologii u novorozhdennykh teliat. *Aktual'nie Voprosy Veterinarnoi Biologii*. 2015;2(26):35-40 (in Russian)].
17. Дрожжина Е.П., Сыч В.Ф., Хайруллин Р.М., Слесарев С.М. О влиянии длительного потребления диспергированной пищи на морфогенез мышечной оболочки ободочной кишки белых крыс. *Морфологические ведомости*. 2006;(1-2):21-3 [Drozhzhina EP, Sych VF, Khairullin RM, Slesarev SM. O vliianii dlitel'nogo potrebleniia dispergirovannoi pishchi na morfogenez myshechnoi obolochki obodochnoi kishki belykh krysv. *Morfologicheskie Vedomosti*. 2006;(1-2):21-3 (in Russian)].
18. Яковлева Л.М., Карышев П.Б., Сапожников С.П. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки тонкого кишечника у экспериментальных животных при хронической алкогольной интоксикации. *Здравоохранение Чувашии*. 2009;(3):53-5 [Iakovleva LM, Karyshev PB, Sapozhnikov SP. Morfofunktsional'nie izmeneniia slizistoi obolochki tonkogo kischechnika u eksperimental'nykh zhivotnykh pri khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsii. *Zdravookhraneniie Chuvashii*. 2009;(3):53-5 (in Russian)].
19. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства. *Клиническая медицина*. 2014;92(7):29-34 [Osadchuk MA, Osadchuk AM, Nikolenko SN. Funktsional'nyie rasstroistva zheludochno-kishechnogo trakta v kontekste morfofunktsional'nogo iedinstva. *Klinicheskaiia Meditsina*. 2014;92(7):29-34 (in Russian)].
20. Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Динамика иммунных изменений в очаге повреждения при оксазолон-индуцированном язвенном колите на фоне озонотерапии. *Медицинская иммунология*. 2022;24(2):379-88 [Davydova EV, Osikov MV, Kaigorodtseva N.V. Dinamika immunnykh izmenenii v ochage povrezhdeniia pri oksazolon-indutsirovannom yazvennom kolite na fone ozonoterapii. *Meditsinskaiia Immunologiya*. 2022;24(2):379-88 (in Russian)].
21. Гаджиева Г.М., Абдулнатилов А.И. Морфофункциональные изменения отделов желудочно-кишечного тракта у ягнят и молодняка овец в связи с возрастом. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2015;1(30):38-42 [Gadzhieva GM, Abdunatipov AI. Morfofunktsional'nie izmeneniia otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u iagniat i molodniaka ovets v svyazi s vozrastom. *Izvestiia Dagestanskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta. Estestvennie i Tochnie Nauki*. 2015;1(30):38-42 (in Russian)].
22. Щербakov И.Т., Виноградов Н.А., Леонтьева Н.И., и др. Морфология слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника при контаминации кампилобактером, криптоспоридиями и грибами рода Candida. *Морфологические ведомости*. 2017;25(3):32-6 [Shcherbakov IT, Vinogradov NA, Leont'yeva NI, et al. Morfologiya slizistoi obolochki dvenadtsatiperstnoi kishki u patsiyentov s sindromom razdrzhennogo kischechnika pri kontaminatsii kampilobakterom, kriptosporidiiami i gribami roda Candida. *Morfologicheskiye Vedomosti*. 2017;25(3):32-6 (in Russian)].
23. Алибеков О.О. Процессы приспособления слизистой оболочки толстого кишечника при питании нерациональной белковой нагрузке. *Экономика и социум*. 2022;12-1(103):381-4 [Alibekov OO. Protssesy prisposobleniia slizistoi obolochki tolstogo kischechnika pri pitanii neratsional'noi belkovoii nagruzke. *Ekonomika i Sotsium*. 2022;12-1(103):381-4 (in Russian)].
24. Мутосвили Л.Р., Жданова О.Б., Часовских О.В., и др. Характеристика лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником у белых крыс. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2021;247(3):173-6 [Mutoshvili LR, Zhdanova OB, Chasovskikh OV, et al. Characteristic of lymphoid tissue associated with the intestine of white rats. *Uchenyye Zapiski Kazanskoi Gosudarstvennoi Akademii Veterinarnoi Meditsiny im. NE Baumana*. 2021;247(3):173-6 (in Russian)]. DOI:10.31588/2413-4201-1883-247-3-173-176
25. Гринь В.Г. Морфофункциональное состояние желудка и слепой кишки белых крыс после курсового приема кларитромицина. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2020;20(1):134-40 [Grin' VG. Morfofunktsional'noie sostoyaniie zheludka i slepoi kishki belykh krysv posle kursovogo priyema klaritromitsina. *Aktual'nyie Problemy Povsednevnoi Meditsiny: Vesnik Ukrain'skoi Meditsinskoi Stomatologicheskoi Akademii*. 2020;20(1):134-40 (in Russian)]. DOI:10.31718/2077-1096.20.1.134
26. Гулов М.К., Сафаров Б.И., Рузбойзода К.Р. Некоторые особенности патогенетических механизмов развития острой спаечной тонкокишечной непроходимости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;200(4):126-30 [Gulov MK, Safarov BI, Ruzboyzoda KR. Some features of the pathogenetic mechanisms of the development of acute adhesive small bowel obstruction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4):126-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-200-4-126-130
27. Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В., и др. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2022;19(2):142-62 [Sidorov SP, Sergeev AA, Chepur SV, et al. Morphofunctional changes in gastrointestinal tract of rats during sulfur mustard intoxication. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022;19(2):142-62 (in Russian)]. DOI:10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Медицинские и экономические аспекты применения вакуумной терапии при повреждениях пищевода

Д.А. Демальдинов✉, Р.Д. Мустафин

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время при лечении повреждений пищевода активно применяется эндоскопическая вакуумная терапия (EVT) с эффективностью до 90% и более. При этом экономическая оценка преимуществ мини-инвазивных методов изучена недостаточно.

Цель. Анализ экономической составляющей EVT при повреждениях пищевода в сравнении с классическими вмешательствами (торако-томия, экстирпация пищевода) в условиях областной многопрофильной больницы.

Материалы и методы. Проведен анализ экономической составляющей EVT в сравнении с классическими вмешательствами путем ретроспективного изучения медицинской документации 43 пациентов. Оценка затрат на лечение в группах сравнения производилась путем включения стоимости пребывания пациента в стационаре и непосредственных затрат на вмешательство.

Результаты. Проведенный статистический анализ показал значимые различия в группах с наличием сильной зависимости стоимости лечения от пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии и непосредственных затрат на открытое оперативное вмешательство.

Выводы. Использование малоинвазивного современного метода EVT при повреждениях пищевода позволяет значительно сократить сроки пребывания пациента в стационаре. В сравнении с традиционными хирургическими методами лечения это позволяет снизить финансовую составляющую более чем в 2 раза.

Ключевые слова: повреждения пищевода, экстирпация пищевода, эндоскопическая вакуумная терапия, EVT, стационарное лечение

Для цитирования: Демальдинов Д.А., Мустафин Р.Д. Медицинские и экономические аспекты применения вакуумной терапии при повреждениях пищевода. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):292–294. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202746

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Medical and economic aspects of the use of vacuum therapy for esophageal injures

Damir A. Demaldinov✉, Robert D. Mustafin

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Background. Currently, endoscopic vacuum therapy (EVT) with an efficiency of up to 90% or more is actively used in the treatment of esophageal injuries. At the same time, the economic assessment of the advantages of minimally invasive methods has not been studied enough.

Aim. To Analysis of the economic component of EVT for esophageal injuries in comparison with classical interventions (thoracotomy, esophageal extirpation) in a regional multidisciplinary hospital.

Materials and methods. The analysis of the economic component of EVT in comparison with classical interventions was carried out by retrospectively examining the medical records of 43 patients. The cost of treatment in the comparison groups was estimated by including the cost of the patient's stay in the hospital and the direct costs of intervention.

Results. The conducted statistical analysis showed significant differences in the groups with a strong dependence of the cost of treatment on the patient's stay in the intensive care units and the direct costs of open surgery.

Conclusion. The use of minimally invasive and modern EVT methods for esophageal injuries can significantly shorten the patient's hospital stay. Compared to traditional surgical approaches, this approach allows for a reduction in the financial aspect by more than two times.

Keywords: damage to the esophagus, esophagus extirpation, endoscopic vacuum therapy, EVT, inpatient treatment

For citation: Demaldinov DA, Mustafin RD. Medical and economic aspects of the use of vacuum therapy for esophageal injures. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):292–294. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202746

Стационарное лечение является основной статьей расходов для органов здравоохранения в мире, и Российская Федерация – не исключение из этого правила [1, 2].

Торакальная хирургия представляет собой одно из наиболее затратных направлений из-за сложности оперативных вмешательств [3]. Осложнения, возникающие при дефектах пищевода различной этиологии, являются крайне

опасными для жизни пациента [4]. Терапия таких состояний – экономически весьма затратное мероприятие, что обусловлено длительностью пребывания в лечебном учреждении и расходами на сложное оперативное, а иногда и этапное хирургическое вмешательство [5, 6].

В последнее десятилетие в качестве альтернативы классическим операциям широко применяется эндоскопи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Демальдинов Дамир Абдулович – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: demdamir@yandex.ru

Мустафин Роберт Дамерович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: robert.mustafin1@gmail.com

✉ Damir A. Demaldinov – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: demdamir@yandex.ru

Robert D. Mustafin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: robert.mustafin1@gmail.com

Таблица 1. Сводные показатели в группах сравнения		
Показатель	Операция	EVT
Возраст, лет		
средняя	55,9	56,5
медиана	56	59
Пол, абс. (%)		
мужской	4 (40)	10 (71,4)
женский	6 (60)	4 (28,6)
Интервал до начала лечения	3,6	3,7
Режим питания		
парентеральное	10	3
трансназальный зонд	–	12
Общее кол-во/дней, сут		
средняя	32,8	17,3
медиана	31,0	16,5
Кол-во/дней в ОРИТ, сут		
средняя	12,3	–
медиана	12	–
Общая стоимость пребывания, тыс. руб.		
средняя	385,24	161,75
медиана	411	159,09
Стоимость пребывания без ОРИТ, тыс. руб.		
средняя	226,5	142,7
медиана	250,35	139,4
Умерло	2	0

ческая вакуумная терапия (EVT), которая показывает эффективность до 90% и более при ликвидации дефекта пищевода [7–9]. Применение данной методики позволяет сократить пребывание пациента в хирургическом стационаре и снизить расходы на лечение [10, 11].

Цель исследования – анализ экономической составляющей EVT при повреждениях пищевода в сравнении с классическими вмешательствами (торакотомия, экстирпация пищевода) в условиях областной многопрофильной больницы.

Материалы и методы

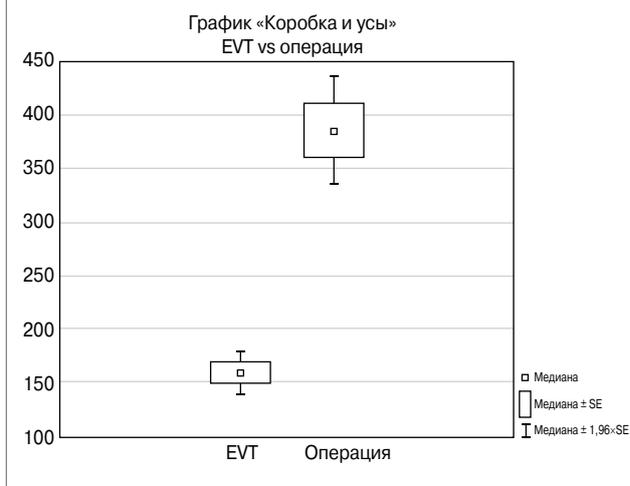
Для проведения ретроспективного анализа изучили медицинскую документацию 43 пациентов с повреждением пищевода различной этиологии, находившихся на лечении в торакальном хирургическом отделении ГБУЗ АО «Александрово-Мариинская областная клиническая больница» в период с января 2017 по декабрь 2022 г.

После анализа 43 историй болезни для исследования отобраны 24 человека. Критериями включения послужили оперативные и эндоскопические вмешательства, выполненные с лечебной целью, по поводу трансмурального повреждения стенки пищевода с развитием медиастинита и других осложнений со стороны органов грудной клетки. Из исследования исключены пациенты с применением обоих методов.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 14 человек, при лечении которых использовали EVT, 2-ю составили 10 человек после открытых операций.

В качестве клинической информации использовались: пол, возраст, длительность пребывания в стационаре и, отдельно, – в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также исход лечения.

Рис. 1. Данные U-теста Манна–Уитни при сравнении общей стоимости стационарного лечения в группах сравнения.



Экономическая составляющая оценивалась независимо от страхового статуса с использованием данных о коммерческой стоимости путем суммирования затрат на проведенное клиничко-инструментальное обследование, нахождение в стационаре, выполнение оперативных вмешательств и эндоскопических процедур. Стоимость медикаментозного обеспечения (антибактериальная терапия, парентеральное питание) не учитывалось из-за сопоставимости.

Ввиду отсутствия возможности приобретения патентованных наборов по различным причинам, в том числе санкционного характера, EVT проводилась при помощи самодельного устройства из полиуретановой губки с «открытыми» порами, фиксированной на гастродуоденальном зонде. Губка менялась каждые 3 дня при интракavitарном использовании или на 4–5-й день при интралюминальной установке. Положение устройства и динамика процесса контролировались при рентгенконтрастных исследованиях.

Для анализа данных применяли пакет Statistica 13.5.0.17. С учетом малого объема выборки для оценки различий распределения признака использовали как параметрические (χ^2), так и непараметрические методы (критерий Манна–Уитни). Корреляционные связи оценивались получением линейного коэффициента Пирсона и рангового Спирмена. Критерий Фишера применяли при проведении однофакторного дисперсионного анализа. Значение $p < 0,05$ являлось значимым.

Результаты

Обобщенные результаты представлены в табл. 1.

Несмотря на нормальное распределение в группах сравнения, при анализе использовали как параметрические, так и непараметрические методы с учетом малых размеров групп. Существенные различия в стоимости лечения в группах сравнения подтверждены величиной χ^2 1350,304 при $p < 0,001$ и данными U-теста Манна–Уитни при $p < 0,05$ (рис. 1).

Высокая степень связи с высокозначимой корреляцией стоимости лечения от длительности пребывания пациента в стационаре при использовании EVT получена при расчете линейного коэффициента Пирсона ($r=0,934518$ при $p < 0,001$), которая в отношении пребывания в ОРИТ в случае оперативного лечения достигает сильного, достоверного уровня ($r=0,8005$ при $p=0,006$). Данные непараметрического рангового теста Спирмена (0,974 при $p < 0,05$) подтверждают высокую зависимость стоимости лечения от пребывания в ОРИТ.

Заключение

Таким образом, использование малоинвазивного современного метода EVT при повреждениях пищевода позволяет значительно сократить сроки пребывания пациента в стационаре. В сравнении с традиционными хирургическими методами лечения это позволяет снизить финансовую составляющую более чем в 2 раза.

Безусловно, полученные данные нельзя экстраполировать на другие учреждения здравоохранения, но полученные результаты указывают на преимущества использования EVT по сравнению с хирургическим лечением при возникновении дефекта стенки пищевода с развитием осложнений.

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

Disclosure of interest. The author declares that they have no competing interests.

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

Authors' contribution. The author declares the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

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

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

Литература/References

- Eichelmann AK, Ismail S, Merten J, et al. Economic Burden of Endoscopic Vacuum Therapy Compared to Alternative Therapy Methods in Patients with Anastomotic Leakage After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(10):2447-54. DOI:10.1007/s11605-021-04955-w
- Knowlton LM, Minei J, Tennakoon L, et al. The economic footprint of acute care surgery in the United States: Implications for systems development. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):609-16. DOI:10.1097/TA.0000000000002181
- Chen J, Zhang W, Yang D. Meta-Resolve of Risk Factors for Nosocomial Infection in Patients Undergoing Thoracic Surgery. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:2836014. DOI:10.1155/2022/2836014
- Mureşan M, Mureşan S, Balmoş I, et al. Sepsis in Acute Mediastinitis – A Severe Complication after Oesophageal Perforations. A Review of the Literature. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2019;5(2):49-55. DOI:10.2478/jccm-2019-0008
- Agzarian J, Visscher SL, Knight AW, et al. The cost burden of clinically significant esophageal anastomotic leaks—a steep price to pay. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(5):2086-92. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.10.137
- Browning AF, Chong L, Read M, et al. Economic burden of complications and readmission following oesophageal cancer surgery. *ANZ J Surg.* 2022;92(11):2901-6. DOI:10.1111/ans.18062
- Mennigen R, Harting C, Lindner K, et al. Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy Versus Stent for Anastomotic Leak After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(7):1229-35. DOI:10.1007/s11605-015-2847-7
- Jung CFM, Müller-Dornieden A, Gaedcke J, et al. Impact of Endoscopic Vacuum Therapy with Low Negative Pressure for Esophageal Perforations and Postoperative Anastomotic Esophageal Leaks. *Digestion.* 2021;102(3):469-79. DOI:10.1159/000506101
- Tavares G, Tustumi F, Tristão LS, et al. Endoscopic vacuum therapy for anastomotic leak in esophagectomy and total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(5):doaa132. DOI:10.1093/dote/doaa132. Erratum in: *Dis Esophagus.* 2021;34(5).
- Baltin C, Kron F, Urbanski A, et al. The economic burden of endoscopic treatment for anastomotic leaks following oncological Ivor Lewis esophagectomy. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221406. DOI:10.1371/journal.pone.0221406
- Ward MA, Hassan T, Burdick JS, et al. Endoscopic vacuum assisted wound closure (EVAC) device to treat esophageal and gastric leaks: assessing time to proficiency and cost. *Surg Endosc.* 2019;33(12):3970-5. DOI:10.1007/s00464-019-06685-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Анализ клинических проявлений, течения и результатов лечения острого панкреатита у пациентов экстренного хирургического стационара

А.И. Чавга^{✉1,2}, О.В. Мидленко^{1,2}, В.И. Мидленко^{1,2}, В.А. Бесов^{1,2}, В.Ю. Щёголев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Ульяновск, Россия;

²ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. засл. врача России Е.М. Чучкалова» Минздрава Ульяновской области, Ульяновск, Россия

Аннотация

Обоснование. За последние 10–15 лет наметилась выраженная тенденция к улучшению диагностики и лечения острого панкреатита (ОП). Тем не менее даже на современном этапе развития технологий возникает ряд затруднений в постановке точного диагноза, в определении объемов и сроков хирургического вмешательства, в организации мер по профилактике осложнений, лечению и дальнейшему восстановлению пациентов после ОП.

Цель. Проанализировать структуру заболеваемости и результатов лечения пациентов с ОП в условиях экстренного хирургического стационара.

Материалы и методы. Нами проведен анализ структуры патологии и заболеваемости ОП пациентов хирургических отделений №5 и 6. Выборку составили 2033 пациента с диагнозом ОП. Из них 973 человека – пациенты хирургического отделения №5, 1060 человек – пациенты хирургического отделения №6. В работе использовали стандартные математико-статистические методы обработки данных.

Результаты. Полученные данные указывают на то, что в структуре хирургической патологии преобладающими являются такие диагнозы, как ОП неуточненный и другой ОП. Вместе с тем это одновременно и те формы заболевания, которые отличаются высокой летальностью. В среднем 1 пациент занимает 9–10 койко-дней, что говорит о высокой медико-социальной значимости данных форм патологии. Все полученные данные подтверждают тот факт, что многие пациенты нуждаются в экстренной хирургической помощи, даже на том этапе, когда диагноз еще окончательно не подтвержден. Как правило, показания к экстренному хирургическому вмешательству появляются уже на первых этапах диагностики, по основным ультразвуковым критериям. Уровень летальности составляет в среднем 3–4%.

Выводы. Полученные данные примерно сопоставимы с данными других исследователей. В целом в литературе отмечается, что среди всех пациентов с панкреатитом преобладает острая форма течения заболевания. Однако по уровню летальности результаты, полученные нами, были несколько ниже по сравнению с результатами по стране в целом.

Ключевые слова: панкреатит, острый панкреатит, летальность, койко-дни, хирургическое лечение, эффективность, выздоровление

Для цитирования: Чавга А.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Бесов В.А., Щёголев В.Ю. Анализ клинических проявлений, течения и результатов лечения острого панкреатита у пациентов экстренного хирургического стационара. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):295–302.

DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202745

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) имеют огромную медико-социальную значимость, поскольку они не просто способствуют повышению заболеваемости и смертности, но и становятся частой причиной нетрудоспособности, длительной госпитализации, что, безусловно, в конечном счете наносит существенный социально-экономический урон как каждому отдельному человеку, так и обществу в целом. Тем не менее, несмотря на безусловную важность и значимость данной группы заболеваний, в отдельную нозологическую группу они никогда ранее не выделялись.

Чаще всего на предыдущих этапах развития медицины заболевания ПЖ выделялись случайно, как сопутствующие при лечении и диагностике других состояний. Нередко они диагностировались в процессе хирургических вмешательств либо на фоне аутопсии. Необходимо отметить тот факт, что в свое время именно инициативная группа патологоанатомов сделала попытки изменить существующую нозологию заболеваний, выделить заболевания ПЖ в отдельную нозологическую группу. Позже была проведена более детальная диагностика, в результате отдельные формы острого панкреатита (ОП) были обособлены.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Чавга Андрей Иванович** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ, ГУЗ УОКЦСВМП. E-mail: andrei.chavga@yandex.ru

Мидленко Олег Владимирович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ, ГУЗ УОКЦСВМП. E-mail: 953151@mail.ru

Мидленко Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ, ГУЗ УОКЦСВМП. E-mail: imefc@ulsu.ru

Бесов Виктор Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ, зав. хирургическим отделением №5 ГУЗ УОКЦСВМП. E-mail: vicbes@mail.ru

Щёголев Владимир Юрьевич – доц. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ, зав. хирургическим отделением №6 ГУЗ УОКЦСВМП. E-mail: v.shegolev@list.ru

[✉]**Andrey I. Chavga** – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University, Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Medical Care. E-mail: andrei.chavga@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7628-5039

Oleg V. Midlenko – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanovsk State University, Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Medical Care. E-mail: 953151@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8076-7145

Vladimir I. Midlenko – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University, Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Medical Care. E-mail: imefc@ulsu.ru; ORCID: 0000-0003-4358-8484

Viktor A. Besov – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University, Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Medical Care. E-mail: vicbes@mail.ru; ORCID: 0009-0008-4106-4808

Vladimir Yu. Shchegolev – Assoc. Prof. of Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University, Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Medical Care. E-mail: v.shegolev@list.ru; ORCID: 0009-0001-3870-8464

Analysis of clinical manifestations, course and results of treatment of acute pancreatitis in patients of an emergency surgical hospital

Andrey I. Chavga^{✉1,2}, Oleg V. Midlenko^{1,2}, Vladimir I. Midlenko^{1,2}, Viktor A. Besov^{1,2}, Vladimir Yu. Shchegolev^{1,2}

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Medical Care, Ulyanovsk, Russia

Abstract

Background. Over the past 10–15 years, there has been a clear trend towards improving the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. However, even at the current stage of technology development, a number of difficulties arise in making an accurate diagnosis, in determining the volume and timing of surgical intervention, in organizing measures to prevent complications, treatment and further recovery of patients after acute pancreatitis.

Aim. To analyze the structure of morbidity and treatment outcomes of patients with acute pancreatitis in an emergency surgical hospital.

Materials and methods. We analyzed the structure of pathology and incidence of acute pancreatitis in patients of the 5th and 6th surgical departments. The sample consisted of 2033 patients diagnosed with acute pancreatitis. Of these, 973 people are patients of the 5th surgical department, 1060 people are patients of the 6th surgical department. The work used standard mathematical and statistical methods of data processing.

Results. The results indicate that in the structure of surgical pathology, the predominant diagnoses are acute pancreatitis, unspecified, and other acute pancreatitis. At the same time, these are also those forms of the disease that are characterized by high mortality. On average, 1 patient takes 9–10 bed days, which indicates the high medical and social significance of these forms of pathology. All the data obtained confirm the fact that many patients require emergency surgical care, even at a stage when the diagnosis has not yet been definitively confirmed. As a rule, indications for emergency surgical intervention appear already at the first stages of diagnosis, according to the main ultrasound criteria. The mortality rate averages 3–4%.

Conclusion. The data obtained are approximately comparable with data obtained by other authors. In general, the literature notes that among all patients with pancreatitis, the acute form of the disease predominates. However, in terms of mortality, the results we obtained were slightly lower compared to the results for the country as a whole.

Keywords: pancreatitis, acute pancreatitis, mortality, bed days, surgical treatment, effectiveness, recovery

For citation: Chavga AI, Midlenko OV, Midlenko VI, Besov VA, Shchegolev VYu. Analysis of clinical manifestations, course and results of treatment of acute pancreatitis in patients of an emergency surgical hospital. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):295–302. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202745

В дальнейшем активно разрабатывались различные тактики медикаментозного и хирургического лечения ОП. При этом предпочтение отдавалось преимущественно хирургическим методам, так как они были более эффективными, позволяли оказать экстренную помощь пациенту. Существенный вклад в развитие основных тактик ведения пациентов с ОП внесли различные хирургические школы. В частности, представители германской школы выделили и обосновали ключевые положения проблем диагностики и лечения пациентов, страдающих острыми формами панкреатита. Разработали четкие критерии, на основе которых пациенту можно рекомендовать неотложное хирургическое вмешательство. Стремительный рост внимания к заболеваниям ПЖ, в том числе к ОП, отмечался на рубеже XIX и XX вв. В этот период основные трудности связаны с диагностикой острого воспалительного процесса в ПЖ. Несомненно, неточная диагностика существенно затрудняла подбор эффективных средств и методов лечения, в связи с чем снижалась и эффективность лечебных мероприятий.

Однако за последние 10–15 лет наметилась выраженная тенденция к улучшению диагностики и лечения ОП, что связано в первую очередь с совершенствованием самой диагностической и лечебной техники, с появлением новых технологий, которые существенно повысили точность различных вмешательств. Тем не менее даже на современном этапе развития технологий возникает ряд затруднений в постановке точного диагноза, в определении объемов и сроков хирургического вмешательства, в организации мер по профилактике осложнений, лечению и дальнейшему восстановлению пациентов после ОП.

Ситуация усугубляется тем, что ОП представляет собой патологию ПЖ, которая протекает со сменой стадий воспалительного процесса. Кроме того, усложняет лечение и послеоперационное восстановление ферментативная аутоагрессия, которая нарушает функцию желудочно-кишечного тракта в целом. Аутоагрессивные реакции могут прогрессировать вплоть до развития у человека дистрофических процессов, поскольку панкреатические ферменты способны проникать под капсулу панкреатической желе-

зы, тем самым усиливая воспалительный и дистрофический процесс. Опасность этих процессов состоит в том, что процесс восстановления существенно затягивается на фоне общей соматической ослабленности организма, снижения иммунного потенциала и нарушения его адаптационного потенциала.

В связи с этим актуальным остается дальнейший поиск эффективных средств и методов лечения ОП, профилактики возникающих осложнений и риска развития воспалительных, дистрофических и гнойно-септических процессов [1].

Цель и задачи исследования. Цель исследования – проанализировать структуру заболеваемости и результатов лечения пациентов с ОП в условиях экстренного хирургического стационара.

В ходе исследования решались следующие задачи:

- 1) проанализировать этиопатогенез, классификацию, формы ОП;
- 2) определить порядок диагностики и хирургического лечения различных стадий ОП;
- 3) провести анализ структуры заболеваемости и результатов лечения пациентов с ОП в двух хирургических отделениях за 2019–2023 гг.;
- 4) сравнить полученные данные с результатами аналогичных исследований других авторов и сформулировать выводы.

Материалы и методы

Провели анализ структуры патологии и заболеваемости ОП пациентов хирургических отделений №5 и 6. Выборку составили 2033 пациента с диагнозом ОП. Из них 973 человека – пациенты хирургического отделения №5, 1060 человек – пациенты хирургического отделения №6. В работе использовали стандартные математико-статистические методы обработки данных.

Результаты

В течение последних 20 лет панкреатит продолжает оставаться одной из наиболее распространенных патологий органов брюшной полости. Степень летальности остает-

ся довольно высокой, по данным некоторых авторов, может достигать 10–12%. ОП представляет собой воспалительное заболевание полиэтиологической природы. Чаще всего выделяют 3 основные причины развития ОП – это желчнокаменная болезнь, поражение алкоголем и воспалительно-инфекционное поражение ПЖ. В целом, вне зависимости от этиологического фактора, в большинстве случаев клиническая картина примерно одинакова при любой форме ОП.

Для ОП характерен выраженный воспалительный процесс, в который вовлекается ПЖ. Причин развития воспалительных процессов может быть много. Это прежде всего неправильное питание, злоупотребление алкоголем, употребление лекарственных, наркотических, токсических средств, которые оказывают выраженное повреждающее воздействие на организм.

Острая форма панкреатита может быть очень опасной и требует немедленного лечения. В последние годы наблюдается увеличение числа тяжелых случаев ОП, что, возможно, связано с изменением образа жизни и питания. Тяжелые формы панкреатита характеризуются наличием гнойно-деструктивных осложнений, которые могут привести к смертельному исходу. Несмотря на достижения в интенсивной терапии, летальность при тяжелых случаях ОП остается высокой и изменяется незначительно. Это связано с трудностями в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания, а также с возможностью развития осложнений, таких как некроз ПЖ или инфекции. Поэтому важно обратиться к врачу при первых симптомах ОП (острая боль в животе, рвота, лихорадка и повышенная чувствительность вокруг живота). Раннее обращение за помощью может помочь предотвратить развитие тяжелых осложнений и снизить риск летального исхода [1].

По данным главного хирурга Минздрава России, заболеваемость ОП и обострение хронического панкреатита составляет 23% среди всех острых хирургических заболеваний и находится в РФ на 3-м месте в перечне болезней органов брюшной полости, а по частоте встречаемости по отдельным регионам и годам заболевание выходит на 1-е место [2].

ОП представляет собой распространенное заболевание, поражающее желудочно-кишечный тракт. Это заболевание, которое требует неотложной помощи и госпитализации. Наиболее опасным является острый некротизирующий панкреатит, который развивается примерно у 20% пациентов. Это заболевание опасно для жизни, летальность составляет 15%. Некротизирующий ОП лечат с применением широкого арсенала диагностических и терапевтических мер, показаны интервенционные вмешательства. В основе диагностики ОП лежит выполнение ультразвукового исследования (УЗИ). При этом УЗИ необходимо выполнить в течение 48 ч с момента поступления пациента в стационар. Чем раньше будет выполнено обследование, тем выше вероятность поставить максимально точный диагноз, а соответственно, начать раннее лечение.

При ОП протокол диагностического исследования включает 3 основных направления. На I этапе оценивается общее состояние органов брюшной полости. Это позволяет оценить объем общей хирургической помощи, в которой нуждается человек. Например, в процессе обследования может выявиться кишечная непроходимость, острый аппендицит, перфорация ПЖ. Это требует экстренного хирургического вмешательства.

На II этапе проходит исследование непосредственно самой ПЖ и определение ультразвуковых (УЗ) признаков, указывающих на развитие ОП. В первую очередь это такие признаки, как отсутствие четких контуров, измененная эхогенность паренхимы, наличие отека, наличие жидкости в сальниковой сумке, а иногда и в брюшной, и даже в плевральной полости. Возможна билиарная этиология ОП [3].

Условно ОП подразделяют на несколько форм в зависимости от фазы и тяжести заболевания. Фаза I – отечный панкреатит, фаза II – секвестрация. В свою очередь, фаза I делится на IA и IB. Фаза I (отечный панкреатит) представляет собой раннюю стадию развития патологического процесса, для которой характерен выраженный отек окружающих тканей. В этот период в ПЖ образуется жидкость, в связи с чем развивается выраженная воспалительная реакция, возможно формирование очагов некроза.

Фаза II, фаза секвестрации, начинается в ответ на накопление жидкости и формирование очагов некроза. Может быть асептической и септической. Для первого варианта инфекционный процесс не характерен. Для второго, септического, характерен выраженный инфекционный процесс, вплоть до развития гнойно-септических воспалений.

В фазе отечного воспаления проводится активная консервативная терапия, направленная на снятие отека, купирование воспалительного процесса. Хирургический метод в таком случае не оправдан. Более того, он может быть опасным. В настоящее время при развитии острого отечного панкреатита (фаза I) используется выжидательная тактика. Необходимо дождаться, когда состояние больного улучшится, либо фаза асептического некроза и отека перейдет в фазу септического воспаления. Целесообразно проводить меры, направленные на превращение развития септических процессов [4].

Для купирования воспаления и септических процессов используются такие технологии, как резекция ПЖ, тампонада и пункция сальниковой железы при помощи различных конструкций. В некоторых случаях может применяться метод дренирования. Однако, как показала практика, эти подходы в полной мере себя не оправдали, поскольку они сопряжены с высокой частотой осложнений, в том числе с осложнениями, которые влекут за собой высокие риски летальности. Кроме того, после проведения дренирующей операции по закрытому методу может потребоваться дополнительное хирургическое вмешательство, вызванное необходимостью устранения септических явлений и бактериемии. Это связано с тем, что такие вмешательства предусматривали применение антисептических растворов, а не воздействие лекарственных препаратов. Соответственно, этот метод не является способом снижения воспалительного и отечного процесса, что, в свою очередь, существенно затрудняет восстановление и повышает риск развития гнойно-септических процессов в дальнейшем.

Все дренирующие операции всегда направлены в первую очередь на устранение жидкости из полости. Тем не менее они не учитывают необходимости снятия воспалительного процесса. Поэтому все предложенные варианты постановки дренажей и тампонады полости позволяют лишь временно купировать процесс и предотвратить риск развития осложнений. Достичь снижения воспалительного процесса в таком случае можно лишь на системном уровне, запустив каскад противовоспалительных реакций на уровне всего организма. Этот метод может оказать определенный положительный эффект, тем не менее он сопряжен с рядом рисков. Во-первых, это высокая степень токсичности из-за системного воздействия на организм, отсутствие точечного, локального воздействия. Во-вторых, никакие лекарства из системного кровотока не способны полностью проникнуть в почечную ткань. Веществ, которые проникают в почечные клетки из венозного кровотока, до сих пор не найдено. Поэтому в целом данный метод можно считать неэффективным.

В I фазе ОП задача состоит в том, чтобы определенным образом купировать или полностью блокировать внешнесекреторную деятельность ПЖ. Это может быть как системное воздействие, так и местное через непосредственное механическое вмешательство в полость ПЖ.

Системное действие может осуществляться через венопункцию, когда препарат вводят через вену и системным кровотоком он частично попадает в ПЖ.

Более эффективным является локальный метод, например установление катетера в чревный ствол под контролем рентгенограммы. В данном случае действие препарата обусловлено скоростью кровотока, т.е. скоростью проникновения лекарственного вещества непосредственно в клетку ПЖ. Учитывается экспозиция воздействия лекарственных препаратов на клетки и ткани и скорость выведения препарата из крови в целом.

В условиях фаз I и II ОП нужно учитывать наличие факторов риска: сладж-синдром и высокую скорость образования тромбов и микротромбов непосредственно в железе или парапанкреатической клетчатке. Они могут приводить к разрывам капиллярного русла и развитию серьезных осложнений. Как следствие, сама доставка препарата через систему крови к ПЖ, к очагу воспаления, может быть затруднена [4].

Результаты многочисленных исследований, проведенных разными авторами, указывают на то, что ОП связан с чрезмерным системным воспалением, которое развивается в результате неконтролируемой активации иммунной системы, в результате чего развивается аутоагрессия, происходит повреждение клеток ПЖ. При этом важно отметить, что в результате таких повреждений происходит разрушение клеток внутри ПЖ. В ответ на развитие деструктивных процессов активируются провоспалительные цитокины, медиаторы воспалительного процесса. Соответственно, активизируются клетки иммунной системы, происходит клеточная миграция в очаг воспаления. Вторично развивается молекулярный синдром, связанный с естественным воспалительным процессом. Постепенно в очаге воспаления изменяется состав микрофлоры, воспаление постепенно связывается с патогенами, которые сначала не играют никакой роли в активации клеток. Однако постепенно они становятся чужеродными агентами (антигенами), высвобождают различные типы молекул, белковых структур, экзотоксинов, в результате чего формируется вторичное септическое воспаление, а также развивается септический воспалительный процесс, соответственно, происходит дальнейшая выработка провоспалительных факторов, что только усугубляет ситуацию. Без адекватного лечения не может закончиться развитие обширного воспаления и септического процесса [5].

Результаты современных исследований указывают на то, что одним из неблагоприятных осложнений при ОП является полиорганная недостаточность, которая развивается на фоне системного воспалительного процесса. Как правило, на первом этапе развивается выраженная почечная недостаточность, которая впоследствии может прогрессировать и значительно нарушать гомеостаз. Избыточная продукция трипсина, медиаторов воспалительного процесса, воспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усугублению ситуации и развитию многочисленных повреждений органов и систем, в том числе миокарда, сердечно-сосудистой системы с развитием сердечной недостаточности, затем – печеночной и легочной недостаточности. Причиной летального исхода нередко становится тяжелая полиорганная недостаточность [6].

В зависимости от степени тяжести условно можно выделить 3 основные формы ОП: легкая, умеренная и тяжелая. Для легкой формы ОП характерно развитие интерстициального отека панкреатита, на фоне которого, как правило, не наблюдается дисфункции органа, а также не развивается ни локальных, ни системных нарушений. Обычно эта форма патологии не вызывает серьезных осложнений, не сопряжена с развитием сопутствующей патологии. Для умеренной формы патологии свойственна преходящая дисфункция панкреатической железы с развитием

осложнений локального характера, с обострением сопутствующей симптоматики. Обычно дисфункция длится до 48 ч. При тяжелой форме патологии наблюдается продолжительная и выраженная органная дисфункция, которая может длиться свыше 48 ч. При этом могут развиваться признаки полиорганной недостаточности, системного воспалительного процесса [7].

При панкреатите крайне важно своевременно поставить правильный диагноз и подобрать оптимальную тактику лечения. Лечение может быть консервативным или хирургическим. В настоящее время в качестве оптимального вида лечения ОП в фазе IA рекомендуется консервативная терапия. На всех остальных стадиях решают вопрос о целесообразности хирургического лечения. Выбор того или иного метода хирургического лечения зависит от стадии развития заболевания. Так, если у пациента перитонеальный синдром или диагностирован любой выпот жидкости в брюшную полость, ему рекомендуется выполнение лапароскопии или чрескожного дренирования брюшной полости. Операция должна выполняться под УЗ-контролем. Лапароскопию можно рекомендовать как диагностическую процедуру при наличии любых признаков свободной жидкости в полости, а также при необходимости проведения детальной диагностики.

Если у пациента диагностированы крупные камни в области просвета ПЖ, может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство, которое необходимо выполнить в течение 6–12 ч. Основная цель такого вмешательства – восстановление пассажа жидкости и панкреатического сока. Оптимальным методом служат литоэкстракция, после выполнения которой необходимо провести дренирование панкреатического протока. У пациентов с ОП в случае бессимптомного скопления жидкости или камней и при отсутствии каких-либо жалоб, в том числе при отсутствии болевого синдрома, механической желтухи, стеноза, кишечной непроходимости, признаков инфицирования, какое-либо хирургическое вмешательство не рекомендуется вне зависимости от того, какого размера камень выявлен у пациента и каково его местоположение.

Если у пациента наблюдаются осложненные формы острых жидкостных или некротических скоплений, то ему показано хирургическое вмешательство. Рекомендуется применять малоинвазивные методы. Чаще всего используют пункции, а также дренирование панкреатической полости с использованием УЗ-наведения или при помощи метода лапароскопии. Могут рекомендоваться чрескожные, транстагральные и трансдуоденальные пункции и дренирования под эндоскопическим УЗ-наведением или при лапароскопии. При неэффективности малоинвазивных методов можно перейти к проведению открытых хирургических вмешательств, в том числе к лечению при помощи минилапаротомного и внебрюшинного доступов, а также с помощью видео-ассистированной забрюшинной некрэктоми без инсуффляции газа (VARD-технологии). Нередко в качестве осложнений ОП у многих пациентов развиваются псевдокисты ПЖ. Их размеры могут варьировать в широких пределах – от нескольких миллиметров до 5 см и более. Крупные кисты обязательно подлежат удалению в плановом порядке. Если развиваются гнойные осложнения, то обязательно должно применяться хирургическое вмешательство, направленное на санацию очага воспаления, на обработку пораженной забрюшинной клетчатки [8].

Решение актуальных клинических задач в современной хирургии наиболее надежно базируется на основе ряда принципов: четком целеполагании, особенно с учетом имеющихся в хирургической клинике ресурсов; медицине, основанной на доказательствах; разумном компромиссе между стандартизацией и персонализацией избранных лечебных стратегий или отдельных клинических действий. Это позволит кардинально повлиять на преодоление недо-

Таблица 1. Основные показатели заболеваемости ОП в хирургическом отделении №5 за 2019–2023 гг.

Показатель	Абс.	%
K85.0 – идиопатический ОП	22	2,2
K85.1 – билиарный ОП	10	1
K85.2 – ОП алкогольной этиологии	4	0,4
K85.8 – другой ОП	55	5
K85.9 – ОП неуточненный	882	91,4
Характер течения заболевания		
острое	926	95,3
хроническое	6	0,6
обострение	41	4,1
Клинический исход		
выписан с улучшением	896	88,1
переведен	14	5,6
скончался	39	3,9
здоров	1	0,1
преждевременно выписан	23	2,3
Исход лечения		
выздоровление	48	4,8
улучшение	872	89,9
без перемен	15	1,5
ухудшение	38	3,8
Результат обращения за медицинской помощью		
выписан	891	91,8
скончался	39	3,9
переведен	16	1,6
лечение прервано	22	2,2
лечение продолжено	5	0,5
Способ обращения за медицинской помощью		
самостоятельно	279	30,6
СМП	542	54,2
перевод из другой МО	143	14,3
перевод внутри МО	9	0,9

статочной системности в профессиональном и общественном сознании, что должно способствовать внедрению технологий, повышающих качество хирургического лечения и безопасность, причем не только пациентов, но и наших коллег [9].

Мы провели анализ структуры патологии и заболеваемости ОП пациентов хирургических отделений №5 и 6 за 2019–2023 гг. Рассмотрим показатели по каждому отделению. Результаты исследования по хирургическому отделению №5 представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в структуре хирургической патологии преобладает неуточненный ОП – 882 (91,4%) пациента. На 2-м месте другой ОП – 55 (5%) пациентов. На идиопатический ОП приходится 22 (2,2%) человека, на билиарный ОП – 10 (1%) человек. Наименьший процент патологии приходится на панкреатит алкогольного генеза – 4 (0,4%) человека.

Проанализировав характер течения заболевания, мы установили, что преобладает острая форма течения болезни – 926 (95,3%) человек. Обострение выявлено у 41 (4,1%) человека. Хроническая патология отмечена у 6 (0,6%) человек.

В результате анализа клинических исходов отметили, что большинство пациентов – 896 (88,1%) человек выписаны с улучшением. Скончались 39 (3,9%) пациентов, что в целом говорит о довольно высокой летальности ОП. Преждевременно выписали 23 (2,3%) человека, переведены в другие

Таблица 2. Основные показатели заболеваемости по каждому шифру МКБ, хирургическое отделение №5

Шифр по МКБ	Переведены	Выписаны	Скончались	Койко-дни
K85.9	7	856	19	7922
K85.8	1	37	17	633
K85.2	–	3	1	18
K85.1	1	8	1	115
K85.0	–	21	1	202

отделения и медицинские организации (МО) 14 (5,6%) человек, полностью здоровым выписан 1 (0,1%) пациент.

Если говорить об исходе лечения, то обращает на себя внимание тот факт, что у большинства пациентов отмечалось улучшение – 872 (89,9%) человека. У 48 (4,8%) человек – выздоровление, у 38 (3,8%) человек – ухудшение, 15 (1,5%) человек выписаны без изменений.

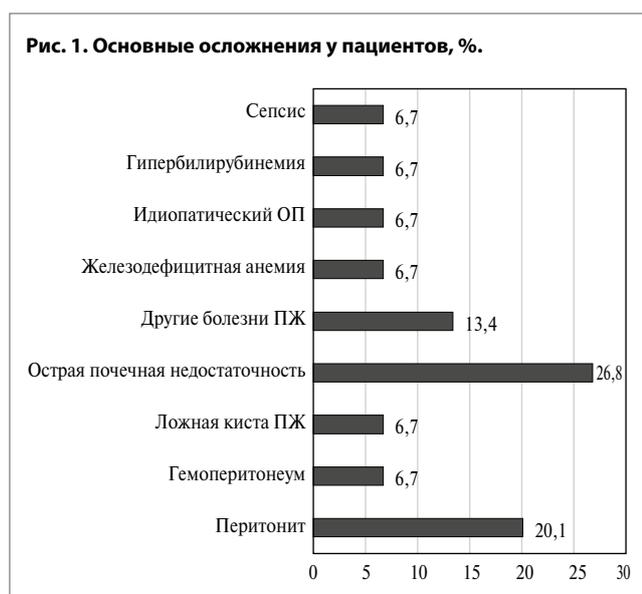
Проанализировав результат обращения за медицинской помощью в целом, видим, что 891 (91,8%) пациент был выписан, 39 (3,9%) пациентов скончались. У 22 (2,2%) пациентов лечение было прервано, у 5 (0,5%) человек лечение было продолжено. Большинство пациентов (542 человека, 54,2%) доставлены скорой медицинской помощью (СМП), 279 (30,6%) пациентов поступили самостоятельно, 143 (14,3%) человека переведены из другой МО. Далее мы проанализировали основные показатели заболеваемости по каждому шифру Международной классификации болезней (МКБ); табл. 2.

Таким образом, в структуре хирургической патологии преобладающими являются такие диагнозы, как ОП неуточненный и другой ОП. Вместе с тем это одновременно и те формы заболевания, которые отличаются высокой летальностью. Так, с ОП неуточненным 856 пациентов были выписаны, 19 человек скончались. При этом к числу основных осложнений можно отнести такие осложнения, как инсулинзависимый сахарный диабет с другими уточненными заболеваниями, билиарный ОП, неуточненный ОП, камни желчного пузыря с острым холециститом, другая уточненная септицемия, перитонит.

Общее количество койко-дней для пациентов с неуточненным ОП составило 7922 дня, для пациентов с другим подтвержденными ОП общее число койко-дней составило 633 дня, в среднем 1 пациент занимает 9–10 койко-дней, что говорит о высокой медико-социальной значимости данных форм патологии. Кроме того, все полученные данные подтверждают тот факт, что многие пациенты нуждаются в экстренной хирургической помощи, даже на том этапе, когда диагноз еще окончательно не подтвержден. Как правило, показания к экстренному хирургическому вмешательству появляются уже на первых этапах диагностики, по основным УЗ-критериям. Мы проанализировали основные показатели заболеваемости по каждому шифру МКБ по отделению №6 (табл. 3).

Как видно из представленных данных, в хирургическом отделении №6 также преобладают диагнозы ОП неуточненный (899 человек, 70%) и другой ОП (225 человек, 20%). На идиопатический ОП приходится 1,6% случаев (18 человек), на билиарный ОП – 0,9% случаев (10 человек), на ОП алкогольной этиологии – 7,2% случаев (8 человек).

По характеру течения заболевания преобладает острое течение в 96% случаев (1026 человек). Впервые выявленное заболевание отмечалось у 3 человек (0,27%). По клиническому исходу большинство пациентов выписаны с улучшением – 969 (91,8%) человек, скончались 40 (3,6%) пациентов. Переведены в другое отделение 27 (2,4%) человек, преждевременно выписаны 11 (0,99%) человек, без изменений выписан 1 (0,09%) пациент. Улучшение, основной исход лечения, наступило у 731 (70%) пациента, полное выздоровление – у 267 (24%) человек. У 44 (3,96%) пациентов



отмечалось ухудшение состояния. Основные осложнения представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, в структуре осложнений преобладает острая почечная недостаточность (26,8% случаев), в 20,1% случаев отмечался перитонит, в 13,4% случаев развивались другие болезни ПЖ. В отдельных случаях фиксировались такие осложнения, как гипербилирубинемия, идиопатический ОП, железодефицитная анемия, ложная киста ПЖ, сепсис.

Основной способ поступления пациентов в МО – СМП (819 человек, 78% случаев). Из другого отделения переведен 121 (10,89%) пациент, 116 (10,44%) человек поступили самостоятельно.

Далее мы проанализировали основные показатели заболеваемости по каждому шифру МКБ (табл. 4).

Как видно из представленных данных, преобладают пациенты с ОП неуточненным и другим ОП. Эта категория пациентов имеет наибольшую медико-социальную значимость, поскольку занимает наибольшее количество койко-дней. Так, на пациентов с ОП неуточненным приходится 769 выписанных, 10 переведенных в другое отделение или МО и 20 скончавшихся. При этом пациенты провели в МО 5730 койко-дней. Пациенты с другими формами подтвержденного ОП суммарно провели на госпитализации 1562 койко-дня. Из данной категории пациентов выписаны 210 пациентов, скончались 15 человек.

Обсуждение

Полученные данные примерно сопоставимы с данными по хирургическому отделению №5 и других авторов. В целом в литературе отмечается, что среди всех пациентов с панкреатитом преобладает острая форма течения заболевания. Однако по уровню летальности результаты, полученные нами, были несколько ниже по сравнению с результатами по стране в целом [9].

Так, по частоте возникновения во многих регионах Российской Федерации ОП уверенно занимает 3-е место, пропуская вперед только острый аппендицит и острый холецистит. По данным многих исследователей, у 75–85% лиц с ОП определяется легкая степень тяжести заболевания с благоприятным исходом. У другой части пациентов, помимо поражения ПЖ, выявляют полиорганную недостаточность, различные осложнения инфекционной природы, панкреонекроз, что обуславливает существенный рост летальных исходов, достигая 80% [10].

В течение 2019 г. в Российской Федерации на стационарное лечение с диагнозом ОП приняты 163 763 пациента,

Таблица 3. Основные показатели заболеваемости по каждому шифру МКБ, хирургическое отделение №6

Показатель	Абс.	%
K85.0 – идиопатический ОП	18	1,62
K85.1 – билиарный ОП	10	0,9
K85.2 – ОП алкогольной этиологии	8	7,2
K85.8 – другой ОП	225	20,25
K85.9 – ОП неуточненный	799	70,03
<i>Характер течения заболевания</i>		
острое	1026	96,94
впервые выявленное	3	0,27
хроническое	10	0,9
обострение	16	1,44
продолжение лечения	5	0,45
<i>Клинический исход</i>		
выписан с улучшением	969	91,81
переведен	27	2,43
скончался	40	3,6
преждевременная выписка	11	0,99
выписан без изменений	1	0,09
выписан с выздоровлением	4	0,36
здоров	8	0,72
<i>Исход лечения</i>		
выздоровление	267	24,03
улучшение	731	70,39
ухудшение	44	3,96
без изменений	18	1,62
<i>Способ поступления в МО</i>		
СМП	819	78,31
самостоятельно	116	10,44
перевод из другой МО	121	10,89
перевод внутри МО	4	0,36

Таблица 4. Основные показатели заболеваемости по каждому шифру МКБ, хирургическое отделение №6

Шифр по МКБ	Переведены	Выписаны	Скончались	Койко-дни
K85.9	10	769	20	5730
K85.8	–	210	15	1562
K85.2	–	7	1	53
K85.1	–	6	4	157
K85.0	–	18	–	122

из которых у 5089 (3,11%) зафиксирован летальный исход. Оперативное лечение выполнено у 14 900 больных, из них в послеоперационном периоде скончались 2600 пациентов, или 17,4% подвергшихся хирургическому вмешательству [11].

За 2020 г. в МО России с диагнозом ОП поступили 134 765 пациентов, из которых скончались 5737 (4,26%). Хирургическое вмешательство осуществлено у 14 800 больных, составивших 10,9% поступивших, из них после операции скончались 2700 (18,2%) пациентов [12].

В 2021 г. в стационарные учреждения здравоохранения Российской Федерации приняли 134 491 больного с ОП, из них летальный исход установлен у 5429 (4,04%) человек. Прооперированы 14 300 больных, из них в послеоперационном периоде 2700 (18,9%) человек скончались [13].

Регионом с максимальной госпитальной летальностью при ОП в течение 3 лет являлась Курская область (2019 г. – 7,43%, 2020 г. – 6,91%, 2021 г. – 9,13%). Наиболее высокая

послеоперационная летальность среди больных ОП зафиксирована в Орловской области: 2019 г. – 25,0%, 2020 г. – 41,18%, 2021 г. – 48,28% [14].

Выводы

ОП может развиваться на фоне приема некоторых лекарственных средств, в особенности, если это антибиотики, противораковые средства. Наиболее опасной считается острая форма панкреатита, именно она требует немедленного лечения и экстренной госпитализации. В последние годы наблюдается стремительный рост тяжелых случаев ОП, и это зачастую связано с тем, что образ жизни современного человека резко меняется. Меняются его питание, его повседневные привычки. Нередко развивается тяжелая форма панкреатита, для которой характерно развитие различных воспалений, деструктивных осложнений, септических процессов. Все это может привести к летальному исходу.

Несмотря на то что современная терапия уже достигла существенных успехов и позволяет локализовать воспалительный процесс и замедлить прогрессирование заболевания, смертность от ОП тем не менее все еще остается довольно высокой и изменяется незначительно. В первую очередь это связано с трудностями диагностики, в особенности с диагностикой на ранних стадиях заболевания, а также с развитием осложнений, такими как некроз ПЖ, различные инфекционные процессы. Поэтому важно при появлении первых признаков панкреатита обращаться к врачу, ставить правильный диагноз, подбирать необходимое лечение.

Типичными признаками, которые указывают на развитие острых форм панкреатита, являются острая боль в животе, рвота, высокая температура, лихорадка, повышенная чувствительность и сенсбилизация в области живота. Если за помощью обратиться незамедлительно, то можно предотвратить развитие тяжелых осложнений и снизить риск развития летального исхода.

В целом за последние 3 года наблюдений сохраняется достаточно высокий процент летальных исходов среди больных ОП, а уровень послеоперационной летальности даже несколько увеличился, что подтверждает рост числа осложненных форм этого заболевания [15].

Полученные данные говорят о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении и поиска более эффективных средств и методов хирургического лечения, о совершенствовании техник хирургического лечения и ведения послеоперационного периода. Важно подобрать наиболее эффективные методы, направленные на профилактику послеоперационных осложнений, снижение летальности.

По сведениям многих авторов, деструктивные формы ОП развиваются у 20–30% пациентов с ОП. Эти формы характеризуются местными и общими осложнениями, среди которых выраженная системная воспалительная реакция, панкреатогенный и инфекционно-токсический шок, тяжелый абдоминальный сепсис и полиорганная недостаточность. Инфицирование деструктивного очага наблюдается в 30–50% случаев, что оказывает существенное влияние на прогрессирование воспалительного процесса и последующую летальность, составляющую, по разным данным, от 30 до 90%. Около 50% скончавшихся от экстренной хирургической патологии пациентов – это пациенты с ОП [16].

Кроме того, ОП затрагивает и экономические аспекты. Пациенты с данным диагнозом в 70% случаев – лица трудоспособного возраста [17]. В настоящее время, несмотря на прогресс в развитии анестезиолого-реаниматологической службы, интенсивной терапии, успешную разработку новых антибактериальных препаратов, значительное улучшение диагностических возможностей и хирургических методов лечения, уровень летальности остается очень

высоким. По этой причине являются дискуссионными вопросы о тактике и подходах в лечении ОП [18].

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен комиссией по этике ФГБОУ ВО УлГУ (протокол №7 от 30.06.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ulyanovsk State University (Protocol №7 dated 30.06.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

Литература/References

- Щербюк А.Н., Морозов С.В., Лобаков А.И., и др. Определение продолжительности лечебного голодания при остром панкреатите. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(2):49-55 [Shcherbyuk AN, Morozov SV, Lobakov AI, et al. Comparative evaluation of scales to determine severity of acute pancreatitis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2023;13(2):49-55 (in Russian)]. DOI:10.20340/vmi-rvz.2023.2.CLIN.9
- Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., Баулина О.А. Важность диагностического алгоритма на этапах маршрутизации пациентов с острым панкреатитом. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2022;4(54):36-40 [Baulin AA, Averyanova LA, Baulin VA, Baulina OA. The importance of the diagnostic algorithm in routing patients with acute pancreatitis. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2022;4(54):36-40 (in Russian)]. DOI:10.34822/2304-9448-2022-4-36-40
- Эктов В.Н., Ходорковский М.А., Федоров А.В. Лучевые методы визуализации в диагностике и оценке тяжести острого панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;195(11):42-51 [Ektov VN, Khodorkovskiy MA, Fedorov AV. Radiation methods of visualization in diagnostics and assessment of the severity of acute pancreatitis (review of literature). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;195(11):42-51 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-42-51
- Гройзик К.Л., Костырной А.В., Алексеева Е.С., и др. Новые возможности лечения острого панкреатита. *Таврический медико-биологический вестник.* 2022;25(2):38-43 [Groyzik KL, Kostyrnoy AV, Alekseeva YeS, et al. New options in the management of acute pancreatitis. *Tavricheskii Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2022;25(2):38-43 (in Russian)]. DOI:10.37279/2070-8092-2022-25-2-38-43
- Булава Г.В. Иммунопатогенез острого панкреатита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2022;11(3):484-92 [Bulava GV. Immunopathogenesis of Acute Pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"* 2022;11(3):484-92 (in Russian)]. DOI:10.23934/2223-9022-2022-11-3-484-492

6. Мидленко О.В., Мидленко В.И., Чавга А.И., и др. Современные представления о роли гемодинамических нарушений в патогенезе острого панкреатита. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023;(2):30-46 [Midlenko OV, Midlenko VI, Chavga AI, et al. Modern ideas on the role of hemodynamic disorders in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ulyanovskiy Mediko-biologicheskij Zhurnal*. 2023;(2):30-46 (in Russian)]. DOI:10.34014/2227-1848-2023-2-30-46
7. Тимербулатов М.В., Какауллина Л.Н., Тимербулатов В.М., и др. Возможности использования классификации BALTHAZAR в ультразвуковой диагностике острого панкреатита для оценки тяжести заболевания. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(1):28-33 [Timerbulatov MV, Kakaullina LN, Timerbulatov VM, et al. Possibilities of E.J. Baltazar classification in ultrasound diagnostics of acute pancreatitis for prediction of its severity. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(1):28-33 (in Russian)].
8. Острый панкреатит. Клинические рекомендации. 2020 [Ostryi pankreatit. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2020 (in Russian)].
9. Карсанов А.М., Абоева И.К., Кульчиев А.А., и др. Базовые принципы организации хирургической помощи в Российской Федерации. *Главный врач Юга России*. 2023;4(90):2-6 [Karsanov AM, Aboeva IK, Kulchiev AA, et al. Basic principles of organizing of surgical care in the Russian Federation. *Glavnyi Vrach Yuga Rossii*. 2023;4(90):2-6 (in Russian)].
10. Масюкевич А.И., Гарелик П.В., Мармыш Г.Г., и др. Тактика лечения острого панкреатита в зависимости от степени поражения поджелудочной железы в условиях общехирургического стационара. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2023;21(3):237-42 [Masyukevich AI, Garelik PV, MarmyshGG, et al. Treatment tactics of acute pancreatitis depending on the degree of pancreas damage in the conditions of a general surgical hospital. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(3):237-42 (in Russian)]. DOI:10.25298/2221-8785-2023-21-3-237-242
11. Карпыш Д.В. Оригинальная методика в комплексном лечении тяжелого посттравматического панкреатита (клинический пример). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;(5):51-6 [Karpysh DV. Original methodology in comprehensive treatment of severe post-traumatic pancreatitis (clinical case). *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2019;(5):51-6 (in Russian)]. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16540
12. Никитина Т.О., Корольков А.Ю., Смирнов А.А., и др. Одноэтапный и двухэтапный подходы в лечении острого билиарного панкреатита: показания и противопоказания. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2021;28(3):30-8 [Nikitina TO, Korolkov AU, Smirnov AA, et al. Single-stage and two-stage approaches in the management of acute biliary pancreatitis: indications and contraindications. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):30-8 (in Russian)]. DOI:10.24884/1607-4181-2021-28-3-30-38
13. Тимербулатов В.М., Викторов В.В., Тимербулатов М.В., и др. Общехирургическая помощь населению: станет ли приоритетом в системе здравоохранения? *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021;180(5):122-9 [Timerbulatov VM, Viktorov VV, Timerbulatov MV, et al. General surgical care for the population: will it be a priority in the health system? *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(5):122-9 (in Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2021-180-5-122-129
14. Криворучко И.А., Гончарова Н.Н. Инфицированные псевдоцисты поджелудочной железы: хирургическое лечение. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):18-25 [Kryvoruchko IA, Goncharova NN. Infected Pancreatic Pseudocysts: Surgical Treatment. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):18-25 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2019-9-1-18-25
15. Зубрицкий В.Ф., Звольская Н.М., Левчук А.Л., Лаптева Е.А. Хирургическое лечение осложненных форм хронического панкреатита открытым стентированием панкреатического протока. *Health, Food & Biotechnology*. 2019;1(3):21-34 [Zubritskiy VF, Zvol'skaya NM, Levchuk AL, Lapteva EA. Surgical Treatment of Complicated Forms of Chronic Pancreatitis by Open Stenting of Pancreatic Flow. *Health, Food & Biotechnology*. 2019;1(3):21-34 (in Russian)]. DOI:10.36107/hfb.2019.i3.s261
16. Власов А.П., Трофимов В.А., Власова Т.И., и др. Системный мембранодестабилизирующий дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(5):25-30 [Vlasov AP, Trofimov VA, Vlasova TI, et al. Systemic membrane-destabilizing distress syndrome in surgery: concept, pathogenesis, diagnosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(5):25-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia201905125
17. Хрипун А.И., Сажин И.В., Чуркин А.А., и др. Результаты применения протокола ускоренного выздоровления при перфоративной дуоденальной язве. *Московский хирургический журнал*. 2021;(1):47-53 [Khripun AI, Sazhin IV, Churkin AA, et al. Outcomes of application the enhanced recovery protocol for perforated duodenal ulcer. *Moscow Surgical Journal*. 2021;(1):47-53 (in Russian)]. DOI:10.17238/issn2072-3180.2021.1.47-53
18. Иванов И.В., Швабский О.Р., Минулин И.Б., Щельбыкина А.А. Результаты аудитов качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях. *Менеджмент качества в медицине*. 2018;(1):18-22 [Ivanov IV, Shvabskii OR, Minulin IB, Shcheblykina AA. Results of audits of quality and safety of medical activity in hospital. *Quality Management in Medicine*. 2018;(1):18-22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCOR.RU

Летучие органические соединения – потенциальные биомаркеры для диагностики заболеваний органов пищеварения

В.И. Пилипенко✉

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Аннотация

Заболевания органов пищеварения отличаются большой распространенностью среди населения всего мира. Диагностика основных заболеваний этой группы дорога и часто инвазивна, что сильно ограничивает ее доступность. Поздняя диагностика повышает риск осложнений и неблагоприятных исходов. Использование летучих органических соединений (ЛОС) в качестве биомаркера становится все более популярным из-за точности и удобства использования. В статье рассмотрены доступные аналитические платформы ЛОС для выявления изменения состояния пищеварительной системы, оценены их сильные и слабые стороны, приведены примеры оценки ЛОС для диагностики некоторых заболеваний органов пищеварения – воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака, инфекционной диареи и целиакии.

Ключевые слова: летучие органические соединения, хроматография-масс-спектрометрия, «электронный нос», микробиом

Для цитирования: Пилипенко В.И. Летучие органические соединения – потенциальные биомаркеры для диагностики заболеваний органов пищеварения. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):303–308. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202790

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Volatile organic compounds as potential biomarkers for the diagnosis of digestive diseases: A review

Vladimir I. Pilipenko✉

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract

Diseases of the digestive system are very common among the population around the world. Diagnosis of the diseases of this group is expensive and often invasive, which greatly limits its accessibility to the population. Increasing the time of disease development before diagnosis increases the risk of complications and adverse outcomes. The use of volatile organic compounds (VOC) as a biomarker is becoming increasingly popular due to the accuracy and ease of use. The article examines the available analytical platforms of VOCs for detecting changes in the state of the digestive system, assesses their strengths and weaknesses, provides examples of VOC assessment tool for the diagnosis of certain diseases of the digestive system – inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, infectious diarrhea and celiac disease.

Keywords: volatile organic compounds, chromatography-mass-spectrometry, electronic noses, microbiome

For citation: Pilipenko VI. Volatile organic compounds as potential biomarkers for the diagnosis of digestive diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(5): 303–308. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202790

Введение

Заболевания органов пищеварения отличаются большой распространенностью. Диагностика основных заболеваний этой группы дорога и часто довольно инвазивна, что сильно ограничивает ее доступность, а поздняя диагностика серьезно повышает риск осложнений и неблагоприятных исходов заболеваний [1], поэтому для многих болезней органов пищеварения сохраняется потребность в поиске надежного неинвазивного биомаркера, облегчающего диагностический поиск. Качество биомаркера заболевания определяется следующими критериями: наличием в периферических тканях организма или его выделениях (сыворотка крови, слюна, моча, каловые массы), способностью к идентификации и количественному определению с помощью экономически эффективных и надежных диагностических методик; кроме того, его присутствие должно быть связано с конкретным звеном патогенеза диагностируемого заболевания [2]. Такими свойствами обладают летучие органические соединения (ЛОС) – разнородная группа химических соединений

с углеродным скелетом, которые образуются в результате биохимических реакций, связанных с воспалением, окислительным стрессом, бактериальной активностью или гибелью клеток. Доступными средами для их изучения являются моча, каловые массы и выдыхаемый воздух. Из сотен видов ЛОС, содержащихся в этих средах, большая часть представлена неспецифичными ЛОС, которые характерны для всех людей, и меньшей, специфичной частью, которая варьирует в зависимости от патофизиологических процессов и может указывать на наличие изменений в состоянии здоровья или появление заболевания. Часть ЛОС являются молекулами «чувства кворума» (quorum sensing) кишечной микрофлоры и могут служить для оценки численности отдельных представителей бактериальной массы кишечника [3]. ЛОС представляют собой конечные продукты метаболизма человека и жизнедеятельности микроорганизмов и могут быть выделены с помощью твердофазной микроэкстракции и проанализированы методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Информация об авторе / Information about the author

✉ Пилипенко Владимир Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: pilipenkovork@rambler.ru

✉ Vladimir I. Pilipenko – Cand. Sci. (Med.), Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. E-mail: pilipenkovork@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5632-1880

Дисбиоз и продукция ЛОС

Неблагоприятные изменения микробиома (дисбиоз) тесно связаны со многими патологическими состояниями как пищеварительной, так и других систем организма [4]. Крайне важным показателем здорового микробиома является величина его биоразнообразия, которая может быть утрачена из-за неправильного питания, нарушений иммунной регуляции, воспалительных изменений, применения антибиотиков и т.д. Кишечные бактерии ферментируют полисахариды с образованием специфических для каждого вида ЛОС на основе углеродной цепи. Например, *Bacteroidetes* продуцируют этановую, пропионовую, бутановую, пентановую и гексановую кислоты [5]. Профиль ЛОС имеет незначительные различия между здоровыми людьми, но очень существенно отличается при наличии заболеваний из-за изменения метаболической активности микроорганизмов, что можно использовать в качестве сурrogатного маркера дисбиоза и некоторых заболеваний [6]. Наличие дисбиоза активирует внутриклеточные молекулярные сигнальные пути через рецепторы распознавания образов (PRRs), которые специализируются на выявлении молекулярных структур, связанных с повреждением (DAMPs), образованных погибшими / поврежденными стрессу клетками, или структур, связанных с патогенами (PAMPs), образованных микроорганизмами: например, липополисахаридов, липотейхоевой кислоты и пептидогликанов [7]. Рецепторы распознавания образов несут на себе эпителиоциты, нейтрофилы, фибробласты и антигенпрезентирующие клетки, из-за чего подобные патологические состояния вызывают сильный воспалительный и иммунный ответ [8]. Основой для определения DAMPs и PAMPs являются толл-подобные рецепторы, которые способны запускать сигнальный каскад с вовлечением ряда адаптерных белков, что ведет к активации ядерных факторов (NF-κB) и последующей продукции цитокинов и прочих молекул, ассоциированных с воспалением. В нормальном состоянии в кишке всегда присутствует физиологическое воспаление из-за взаимодействия PAMPs и DAMPs с PRRs, однако нормофлора сдерживает активацию NF-κB, что определяет оптимальный баланс про- и противовоспалительных медиаторов [9]. При формировании дисбиоза торможение активации NF-κB не происходит, из-за чего нарастание выраженности воспаления травмирует тканевые структуры и изменяет метаболическую активность микроорганизмов с изменением спектра образуемых ЛОС, которые можно выявлять в биообразцах.

Аналитические системы для оценки ЛОС

ГХ-МС – метод разделения компонентов в составе твердого или жидкого образца на основе различий по летучести и массе для последующей их идентификации [10]. Образец биоматериала нагревается до испарения в газообразную фазу и пропускается через капиллярную колонку с помощью инертного газа-носителя. Специальное покрытие колонки обеспечивает взаимодействие соединений в образце и замедление их перемещения для точной сепарации. После достижения конца колонки анализируемые вещества подвергаются ионизации электронным ударом (70 эВ) для разделения их на катионы. Катионы перемещаются сквозь электромагнитное поле для разделения их по молекулярной массе, и специальный детектор считывает число ионов с определенной массой фрагмента, определяя соотношение масса/заряд [10]. Полученная информация передается на компьютер, где формируется масс-спектрограмма для идентификации компонентов образца. Для снижения потерь ЛОС в атмосферу метод ГХ-МС может быть дополнен твердофазной микроэкстракцией, когда ЛОС улавливаются адсорбирующими волокнами для последующей десорбции и выполнения анализа, минуя жидкую фазу классической ГХ-МС [11]. ГХ-МС отличается высокой чув-

ствительностью, возможностью количественного анализа, отработанной методикой с обширной базой данных летучих соединений для выполнения сравнительного анализа. Применение данной методики ограничивает необходимость сложной стационарной дорогостоящей аппаратуры и высококвалифицированного персонала, высокие эксплуатационные расходы, трудоемкость пробоподготовки.

Метод спектрометрии ионной подвижности (FAIMS) базируется на способности ионизированных молекул любого вещества перемещаться в слабом электрическом поле (определяется отношение скорости дрейфа иона к напряженности электрического поля), что позволяет разделять ионы на основе их поведения в динамических электрических полях [12]. В камере ионизации электронный эмиттер формирует ионы молекул изучаемого биообразца в газовой фазе, которые перемещаются в камеру дрейфа, где асимметричное электрическое поле осуществляет пространственную дисперсию ионов: кратковременное приложение сильного поля притягивает катионы ко внутреннему электроду, затем воздействие слабого поля противоположной полярности в течение удвоенной продолжительности времени возвращает катионы к их первоначальным траекториям. Для каждого иона эта схема переключения напряжения повторяется тысячи раз, причем каждый цикл вызывает все большую дисперсию [13]. Только катионы со стабильной траекторией попадают в масс-спектрометр для распознавания молекул и регистрации их количества. Данный метод отличается меньшей сложностью пробоподготовки, меньшей стоимостью, чем ГХ-МС, высокой скоростью измерения, он может быть использован в портативных устройствах, но базы данных ЛОС для выполнения сравнения нуждаются в расширении, возможны трудности в идентификации некоторых ЛОС из-за наложения их спектров.

Метод протонной масс-спектрометрии (PTR-MS) позволяет количественно определять содержание ЛОС в воздухе до величины 1 ррм [14]. В основе метода лежат реакции ионов гидроксония (H_3O^+), которые осуществляют недиссоциативный перенос протона большинству ЛОС, не вступая в реакцию с компонентами воздуха, а квадрупольный масс-фильтр разделяет полученные ионы в зависимости от их соотношения масса/заряд, которые могут быть количественно оценены детектором (вторичным электронным умножителем). Набор распознаваемых данной методикой молекул имеет ограничения из-за того, что не все летучие вещества реагируют с ионом гидроксония. Выраженность данной проблемы существенно снижена при использовании метода масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах (SIFT-MS), где ионы-предшественники реагируют с несколькими переносчиками протонов (NO^+ , O_2^+ , H_3O^+) с образованием стабильных и предсказуемых продуктов ионизации, которые фокусируются квадрупольным масс-фильтром с разделением по соотношению масса/заряд и передаются на детектор для секвенирования [15]. Данные методики отличает высокая чувствительность, отсутствие пробоподготовки, широкий спектр определяемых молекул, однако используется дорогостоящее оборудование, может потребоваться разведение образцов из-за ограничения верхнего предела измерений концентрации, чувствительность ограничена для сложных молекул.

Биосенсоры – еще одна перспективная методика диагностики и скрининга заболеваний. Это довольно компактные устройства, измеряющие специфические маркеры из биообразцов (например, глюкозы в крови). Некоторые биосенсоры являются носимыми и обеспечивают выполнение непрерывных измерений [16]. Их преимущества – немедленный результат измерения, портативности, экономичности для здравоохранения из-за возможности надежного самоконтроля пациентов, предотвращающего ненужные

визиты к врачу. Обычно они состоят из детектора молекулы, генератора сигналов (оптического, электронного или магнитного), одноразового сенсорного устройства и индикатора интерфейса [17]. Раньше биосенсоры распознавали антитела, ферменты и аптамеры, сейчас у них появилась возможность обнаружения ЛОС, что позволит отслеживать динамику развития соответствующих заболеваний.

Технология «электронного носа» – это инструмент, который использует множество электрохимических датчиков с разной специфичностью с соответствующей системой распознавания образов для определения простых или сложных запахов [18]. Устройство состоит из системы подачи образца воздуха, системы обнаружения, которая оценивает физические изменения в датчике при адсорбции газообразных соединений на его поверхности, и системы алгоритмов машинного обучения, которые сопоставляют обнаруженную информацию с базами данных образцов запахов для формирования описания запаха образца [18]. В отличие от классических принципов ГХ-МС, анализирующей отдельные молекулы (спектрограмму), технология «электронный нос» взаимодействует с суммой отдельных ЛОС, генерируя совокупную кластерную сигнатуру запаха. Аппаратура «электронного носа» портативна, проста в эксплуатации, относительно недорога, что делает ее удобной для использования в клинических условиях [19]. Анализ главных компонент является основным методом для графического отображения распознанных «электронным носом» паттернов запаха в отличие от анализа спектрограммы отношения массы/заряда у остальных платформ определения ЛОС. Ортогональные переменные (главные компоненты) этого многомерного анализа экстраполируются из зависимых переменных набора данных и отображаются в виде точек на карте (паттернов сходства) [20]. Чем больше расстояние между основными компонентами, тем больше различий в структуре их составляющих, что позволяет различать профили ЛОС здоровых и больных людей. Возможности аппарата «электронного носа» могут сильно различаться в зависимости от типа использованных в нем сенсоров: каждый вид сенсоров использует уникальный принцип определения и чувствителен к определенному типу молекул, они отличаются временем реакции и восстановления, чувствительностью, физическими размерами, динамическим диапазоном и ценой.

В целях скрининга заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) используют датчики на проводящих полимерах, металлооксидные, оптические, электрохимические датчики и кварцевые микровесы [21]. В данной технологии определенный прогресс точности и производительности получен благодаря внедрению в процесс выделения признаков искусственных нейронных сетей, когда объединяется несколько наборов входных данных для получения единого выходного сигнала, и использованию моделей глубокого обучения вместо используемых ранее линейных моделей [22, 23]. Определенной проблемой данной технологии является нарушение согласованности характеристик прибора из-за отклонения показаний датчиков со временем (дрейф) из-за физических изменений на поверхности датчиков в результате естественного старения или воздействия окружающей среды (температуры и влажности) [24]. Использование нескольких типов датчиков делает непоставимыми их результаты, поскольку каждый тип датчиков генерирует уникальный ответ на один и тот же сигнал, что мешает обобщению результатов, полученных разными приборами на основе технологии «электронный нос» [19]. Применение технологий машинного распознавания образов на базе нейросетевого анализа, осуществляющего многофакторную ассоциацию ЛОС, сопряжено с риском выявления ложных ассоциаций из-за обработки огромных массивов информации (случайных совпадений, обусловленных влиянием закона больших чисел) [25].

Диагностика заболеваний ЖКТ с помощью ЛОС

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим воспалением ЖКТ с периодами обострения и ремиссий. Хотя патофизиология ВЗК полностью не изучена, установлена ее достоверная связь с наличием дисбиоза [26]. Изменение активности бактерий – продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (*Clostridium* и *Faecalibacterium*), муколитических микроорганизмов (*Ruminococci*) и сульфатредуцирующей флоры (*Desulfovibrio*) – отражается динамикой клинических проявлений заболевания [27]. Клиническими исследованиями установлено повышение концентрации индоллов, спиртов и сложных эфиров у пациентов с активной болезнью Крона (БК); при достижении у них ремиссии концентрации этих соединений снижались до уровня, характерного для здоровых людей [28]. Кроме того, идентифицированы более специфичные маркеры обострения ВЗК – пропан-1-ол и 1-метил-4-пропан-2-илциклогекса-1,4-диен [29]. Прибором Cyganose 320 (США), построенным по технологии «электронный нос» с датчиками на основе проводящих полимеров, анализировали образцы кала от 55 детей с ВЗК в период обострения и ремиссии и 28 образцов кала контрольной группы [30]. Результаты показали, что Cyganose 320 способен успешно дифференцировать образцы стула пациентов с обострением ВЗК от образцов группы контроля. В другом исследовании такой же прибор более надежно различал группу контроля и пациентов с БК, чем пациентов с БК и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [31]. Анализ профиля ЛОС в фекалиях здоровых людей, пациентов с ВЗК и синдромом раздраженного кишечника (СРК) с помощью газовой хроматографии показал чувствительность 76% и специфичность 78% в дифференцировке между ВЗК и СРК и чувствительность 79% при дифференцировке ВЗК / здоровые люди [32]. При сопоставлении результатов оценки профилей ЛОС с помощью ГХ-МС в образцах мочи, кала, сыворотки крови и дыхания установлено, что образцы кала лучше отражают активность ВЗК, а БК определялась наиболее надежно по сравнению с другими заболеваниями [33]. Другой аппарат «электронного носа» Fox 4000 (Франция) с металлооксидными датчиками показал чувствительность 79,4–90,4% дифференцировки ВЗК и здоровых лиц в зависимости от использованной системы распознавания паттерна запаха [34]. Методом газовой хроматографии со спектрометрией ионной подвижности удалось отличать с высокой точностью здоровых добровольцев от пациентов с БК и НЯК как при наличии активности заболевания (кальпротектин >250 мг/г), так и в ремиссии (кальпротектин <100 мг/г), меньше различий удалось выявить между пациентами с БК и НЯК, и отличия отсутствовали между активным заболеванием и ремиссией внутри групп ВЗК [35]. Однако были установлены различия профилей ЛОС у пациентов в активном состоянии заболевания, которые в последующем достигли ремиссии, и теми, у кого активность сохранилась, что позволяет предсказывать течение заболевания у пациентов с ВЗК [36]. Использование метода масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах у пациентов с ВЗК выявило у них высокие концентрации некоторых ЛОС в выдыхаемом воздухе, перспективных в качестве биомаркеров (диметилсульфид, сероводород, цианистый водород, аммиак, бутаналь и нонаналь) [37].

Проявления СРК иногда путают с дебютом ВЗК, его патогенез до конца не раскрыт, но предполагается, что дисбиоз (а именно соотношение бифидобактерий и актинобактерий) играет значимую роль в течении заболевания [38, 39]. Профили ЛОС у пациентов с СРК, оцененные с помощью ГХ-МС, значительно отличались от профилей пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев, при этом чувствительность превышала 90% для каждой из групп сравнения за счет высокого содержания органических кислот и сложных

эфиров у пациентов с СРК и увеличения доли альдегидов у пациентов с ВЗК [40]. Поскольку СРК – это диагноз исключения, внедрение оценки спектра ЛОС в клиническую практику позволит избежать ненужных инвазивных диагностических процедур.

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности и вторым по уровню смертности среди онкологических заболеваний. Наиболее эффективным методом скрининга КРР является колоноскопия, однако по эпидемиологическим данным США в 2015 г. только 6 из 10 нуждающихся в ней пациентов смогли выполнить эту процедуру из-за ее инвазивности, психологических проблем, пожилого возраста и отсутствия страховки [41]. Следовательно, потребность в неинвазивном скрининговом тесте КРР с высокой чувствительностью и специфичностью очень высока. Изучение клеточных линий колоректальной аденокарциномы мышей установило повышение концентрации 1-метоксигексана, 2,4-диметилгептана, ацетона, бутилированного гидрокситолуола [42]. При анализе кала на содержание ЛОС методом ГХ-МС у пациентов с КРР, аденоматозными полипами и здоровых лиц установлено, что одновременное присутствие пропана-2-ола, гексана-2-ола и этил-3-метилбутаноата увеличивает вероятность развития КРР в 6 раз [43]. В целом полученные результаты позволяют заключить, что для КРР характерны метаболические сдвиги в виде усиления протеолитической и ослабления сахаролитической ферментации [44]. В настоящее время основным методом скрининга КРР является иммунохимическое тестирование кала, чья чувствительность и специфичность составили 80 и 93% [45]. При комбинировании этой методики с анализом ЛОС в моче специфичность выросла до 97%. В другом исследовании обнаружено, что оценка ЛОС с помощью ГХ-МС у пациентов с положительным результатом анализа кала на скрытую кровь позволяла отличать пациентов с КРР от здоровых лиц (AUC 0,98) и от пациентов с аденомами (AUC 0,83), но разделение здоровых лиц и пациентов с аденомами было слабым (AUC 0,54) [46]. С помощью наиболее современных методик анализа спектра ЛОС в образцах кала пациентов с КРР выявили существенное повышение р-крезола и 3(4Н)-добензофуранона по сравнению с образцами от здоровых лиц и пациентов с полипами, причем авторы сочли, что р-крезол является потенциальным биомаркером предракочных изменений с чувствительностью 83% и специфичностью 63% [47]. Прибор на базе технологии «электронный нос» Sugaose 320 также продемонстрировал возможность выявления отличий профилей ЛОС в кале между пациентами с КРР и здоровыми добровольцами и между здоровыми лицами и пациентами с аденомами тяжелой степени дисплазии [48].

Инфекционная диарея. Развитие диареи может быть обусловлено активностью многих микроорганизмов, но наиболее изученными с помощью оценки профилей ЛОС являются *Clostridium difficile*, холерный вибрион, *Campylobacter jejuni* и ротавирус [49]. Инфицированный *C. difficile* стул имеет характерный запах за счет наличия в нем серосодержащих соединений, карбоновых кислот с разветвленной цепью, изо-капроновой кислоты, фурановых соединений и 2-фтор-4-метилфенола [50]. С помощью ГХ-МС в стуле, инфицированном *C. jejuni*, выявлены высокие концентрации фенолов, органических кислот и индолов, а при ротавирусной инфекции – этилдодеканоата [51]. В другом исследовании с применением ГХ-МС установлено достоверное снижение количества молекул ЛОС у пациентов с НЯК (145 молекул), *C. difficile* (149 молекул) и *C. jejuni* (183 молекул) по сравнению со здоровыми людьми (297 молекул). Предполагается, что причиной такого сокращения числа молекул может быть ускорение кишечного транзита при этих заболеваниях, из-за чего микробиому не хватает времени для выработки части ЛОС [52].

Иным диагностическим подходом является выявление единственного биомаркера вместо распознавания профиля ЛОС. Так, для *C. difficile* таким маркером может стать 2-фтор-4-метилфенол, однако, несмотря на высокие показатели специфичности (100%) и чувствительности (83%), процесс определения ГХ-МС с твердофазной микроэкстракцией занимает 18 ч, что снижает его клиническую значимость из-за наличия более быстрых методик диагностики (например, полимеразной цепной реакции) [53]. Учитывая описанные трудности, наибольшим потенциалом в диагностике инфекционной диареи обладают технологии «электронного носа»: аппараты с металлооксидными датчиками и программным обеспечением на базе нейронной сети быстро различают профили летучих соединений здоровых лиц и пациентов с *C. difficile* с 85% чувствительностью и 80% специфичностью [54].

Целиакия. Заболевание проявляется выраженным воспалением тонкой кишки из-за опосредованной Т-лимфоцитами иммунной активации в ответ на употребление глютена восприимчивыми людьми. Заболевание диагностируется серологическими методами и биопсией двенадцатиперстной кишки для выявления характерных изменений слизистой оболочки [55]. Анализ профилей ЛОС с помощью ГХ-МС показал, что соблюдение безглютеновой диеты у детей привело к изменению состава микрофлоры и профиля ЛОС [56]. Даже при минимальном нарушении аглютеновой диеты шесть ЛОС оставались устойчиво изменены в течение 2 нед, а один (N-метилтаурин) – дольше этого периода, что может быть использовано для оценки приверженности аглютеновой диете [57]. Мягкое течение целиакии можно принять за СРК с диареей из-за сходной клинической картины, но при оценке ЛОС в моче пациентов обнаружено, что 1,3,5,7-циклооктатетраен выявлялся только у пациентов с целиакией [58].

В рамках пилотных исследований также выполнялись попытки оценивать профили ЛОС в кале для диагностики неалкогольной жировой болезни печени, некротизирующего энтероколита, лучевого поражения тазовых органов, гепатоцеллюлярной карциномы, где получены многообещающие результаты [59–62]. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке ввиду своей тесной патогенетической взаимосвязи с метаболической активностью микробиома и отсутствия надежного неинвазивного метода диагностики, а также высокой частоты рецидивов также нуждается в установлении характерного профиля ЛОС как надежного биомаркера этого состояния.

Кажется перспективным использование профилей ЛОС для более объективной оценки пищевого статуса и связанных с ним рисков – выявления биомаркеров, концентрация которых зависит от величины потребления определенных пищевых групп или нутриентов. Например, на рационе с высоким содержанием пищевых волокон падает содержание в выдыхаемом воздухе 2-метилмасляной кислоты и 1-пропанола и растет у ацетоина и пропионовой кислоты [63]. Разработки этого направления оценки фактического питания позволят получать более точные результаты у лиц со сниженными коммуникативными возможностями (маленькие дети, пациенты старческого возраста, глухонемые и т.д.).

Заключение

Заболевания органов пищеварения очень распространены, а скрининг и диагностика некоторых из них дорогостоящи и сильно влияют на качество жизни пациентов в процессе диагностики. Использование ЛОС при скрининге и обследовании пациентов даст возможность обойтись без применения инвазивных методов диагностики и будет способствовать выявлению заболеваний на ранних стадиях. Это позволит избежать ненужных медицинских процедур и развития осложнений. Некоторые методики анализа

спектра ЛОС неприменимы в клинической практике из-за своей стоимости, сложной пробоподготовки и использования весьма габаритного оборудования, но это инструмент научного поиска, который позволит выделить те ЛОС-биомаркеры заболеваний, оценка которых у постели больного с помощью более портативных методик, например технологии «электронный нос», позволит решать задачи одномоментного исключения нескольких заболеваний.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. В рамках фундаментальных исследований №0410-2022-0005.

Funding source. Fundamental research No. 0410-2022-0005.

Литература/References

- Wilson AD. Application of Electronic-Nose Technologies and VOC-Biomarkers for the Noninvasive Early Diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Sensors*. 2018;18:2613.
- Biomarkers on a roll. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):431. DOI:10.1038/nbt0510-431
- Vitetta L, Hall S, Coulson S. Metabolic interactions in the gastrointestinal tract: host, commensal, probiotics and bacteriophage influences. *Microorganisms*. 2015;3:913-32.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-20. DOI:10.1126/science.1104816
- Sagar NM, Cree IA, Covington JA, et al. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:398585. DOI:10.1155/2015/398585
- Wei L, Wen XS, Xian CJ. Chemotherapy-Induced Intestinal Microbiota Dysbiosis Impairs Mucosal Homeostasis by Modulating Toll-like Receptor Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9474.
- Moossavi S, Rezaei N. Toll-like receptor signalling and their therapeutic targeting in colorectal cancer. *Int Immunopharmacol*. 2013;16:199-209.
- Galloway-Peña JR, Smith DP, Sahasrabhojane P, et al. The role of the gastrointestinal microbiome in infectious complications during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2016;122:2186-96.
- Honour JW. Gas chromatography-mass spectrometry. *Methods Mol Biol*. 2006;324:53-74.
- Zacharis CK, Tzanavaras PD. Solid-Phase Microextraction. *Molecules*. 2020;25(2):379. DOI:10.3390/molecules25020379
- Covington JA, van der Schee MP, Edge AS, et al. The application of FAIMS gas analysis in medical diagnostics. *Analyst*. 2015;140(20):6775-81. DOI:10.1039/c5an00868a
- Costanzo MT, Boock JJ, Kemperman RHJ, et al. Portable FAIMS: Applications and Future Perspectives. *Int J Mass Spectrom*. 2017;422:188-96. DOI:10.1016/j.ijms.2016.12.007
- Majchrzak T, Wojnowski W, Lubinska-Szczylg M, et al. PTR-MS and GC-MS as complementary techniques for analysis of volatiles: A tutorial review. *Anal Chim Acta*. 2018;1035:1-13. DOI:10.1016/j.aca.2018.06.056
- Spaniel P, Smith D. Progress in SIFT-MS: Breath analysis and other applications. *Mass Spectrom Rev*. 2011;30:236-67.
- Kim J, Campbell AS, de Ávila BE, et al. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol*. 2019;37:389-406.
- Rogers JK, Taylor ND, Church GM. Biosensor-based engineering of biosynthetic pathways. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;42:84-91.
- Farraia MV, Cavaleiro Rufo J, Paciência I, et al. The electronic nose technology in clinical diagnosis: A systematic review. *Porto Biomed J*. 2019;4:e42.
- Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:462-75.
- Xu S, Zhou Z, Lu H, et al. Improved algorithms for the classification of rough rice using a bionic electronic nose based on PCA and the Wilks distribution. *Sensors (Basel)*. 2014;14(3):5486-501. DOI:10.3390/s140305486
- Lim HJ, Saha T, Tey BT, et al. Quartz crystal microbalance-based biosensors as rapid diagnostic devices for infectious diseases. *Biosens Bioelectron*. 2020;168:112513.
- Kriegeskorte N, Golan T. Neural network models and deep learning. *Curr Biol*. 2019;29(7):R231-6. DOI:10.1016/j.cub.2019.02.034
- Rodriguez Gamboa JC, da Silva AJ, Araujo ICS. Validation of the rapid detection approach for enhancing the electronic nose systems performance, using different deep learning models and support vector machines. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2021;327:128921. DOI:10.1016/j.snb.2020.128921
- Ye Z, Liu Y, Li Q. Recent Progress in Smart Electronic Nose Technologies Enabled with Machine Learning Methods. *Sensors*. 2021;21:7620.
- Wang S, Zhao F, Wu W, et al. Comparison of Volatiles in Different Jasmine Tea Grade Samples Using Electronic Nose and Automatic Thermal Desorption-Gas Chromatography-Mass Spectrometry Followed by Multivariate Statistical Analysis. *Molecules*. 2020;25(2):380. DOI:10.3390/molecules25020380
- DeGrotola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137-50. DOI:10.1097/MIB.0000000000000750
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10. DOI:10.1007/s12328-017-0813-5
- Walton C, Fowler DP, Turner C, et al. Analysis of volatile organic compounds of bacterial origin in chronic gastrointestinal diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2069-78.
- Van Malderen K, De Winter BY, De Man JG, et al. Volatiles in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *EBioMedicine*. 2020;54:102725.
- De Meij TG, de Boer NK, Benninga MA, et al. Faecal gas analysis by electronic nose as novel, non-invasive method for assessment of active and quiescent paediatric inflammatory bowel disease: Proof of principle study. *J Crohns Colitis*. 2014;S1873-9946(14)00285-2. DOI:10.1016/j.crohns.2014.09.004
- De Meij T, Lentferink Y, Van Der Schee M, et al. Fecal gas analysis by electronic nose of pediatric IBD patients and healthy controls: A pilot study. *Gastroenterology*. 2013;1:144.
- Shepherd SF, McGuire ND, de Lacy Costello BP, et al. The use of a gas chromatograph coupled to a metal oxide sensor for rapid assessment of stool samples from irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients. *J Breath Res*. 2014;8:026001.
- Cauchi M, Fowler D, Walton C, et al. Application of gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) in conjunction with multivariate classification for the diagnosis of gastrointestinal disease. *Metabolomics*. 2014;10(6):1113-20. DOI:10.1007/s11306-014-0650-1
- Arasradnam RP, Ouaret N, Thomas MG, et al. A novel tool for noninvasive diagnosis and tracking of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):999-1003. DOI:10.1097/MIB.0b013e3182802b26
- Bosch S, Wintjens DSJ, Wicaksono A, et al. The faecal scent of inflammatory bowel disease: Detection and monitoring based on volatile organic compound analysis. *Dig Liver Dis*. 2020;52:745-52.
- Bosch S, Wintjens DSJ, Wicaksono A, et al. Prediction of Inflammatory Bowel Disease Course Based on Fecal Scent. *Sensors*. 2022;22:2316.
- Hicks LC, Huang J, Kumar S, et al. Analysis of Exhaled Breath Volatile Organic Compounds in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:731-7.
- Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, et al. Diarrhea Predominant-Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients*. 2021;13(5):1506. DOI:10.3390/nu13051506
- Zhong W, Lu X, Shi H, et al. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:660-72.
- Ahmed I, Greenwood R, de Costello BL, et al. An investigation of fecal volatile organic metabolites in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e58204. DOI:10.1371/journal.pone.0058204
- CDC. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Interventions: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). CDC: Atlanta, GA, USA, 2021.
- Liu M, Li Y, Wang G, et al. Release of volatile organic compounds (VOCs) from colorectal cancer cell line LS174T. *Anal Biochem*. 2019;581:113340.
- Bond A, Greenwood R, Lewis S, et al. Volatile organic compounds emitted from faeces as a biomarker for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1005-12.
- Van Vorstenbosch R, Cheng HR, Jonkers D, et al. Systematic Review: Contribution of the Gut Microbiome to the Volatile Metabolic Fingerprint of Colorectal Neoplasia. *Metabolites*. 2023;13:55. DOI:10.3390/metabo13010055
- Widlak MM, Neal M, Daulton E, et al. Risk stratification of symptomatic patients suspected of colorectal cancer using faecal and urinary markers. *Color Dis*. 2018;20:0335-42.
- Mozdiak E, Wicaksono AN, Covington JA, et al. Colorectal cancer and adenoma screening using urinary volatile organic compound (VOC) detection: early results from a single-centre bowel screening population (UK BCSP). *Tech Coloproctol*. 2019;23(4):343-51. DOI:10.1007/s10151-019-01963-6
- Alustiza M, Ripoll L, Canals A, et al. A novel non-invasive colorectal cancer diagnostic method: Volatile organic compounds as biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2023;542:117273. DOI:10.1016/j.cca.2023.117273
- De Meij TG, Larbi IB, van der Schee MP, et al. Electronic nose can discriminate colorectal carcinoma and advanced adenomas by fecal volatile biomarker analysis: Proof of principle study. *Int J Cancer*. 2014;134:1132-8.

49. Chan DK, Leggett CL, Wang KK. Diagnosing gastrointestinal illnesses using fecal headspace volatile organic compounds. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1639-49. DOI:10.3748/wjg.v22.i4.1639
50. Biwer P, Neumann-Schaal M, Henke P, et al. Thiol Metabolism and Volatile Metabolome of *Clostridioides difficile*. *Front Microbiol.* 2022;13:864587. DOI:10.3389/fmicb.2022.864587
51. Probert CS, Jones PR, Ratcliffe NM. A novel method for rapidly diagnosing the causes of diarrhoea. *Gut.* 2004;53:58-61.
52. Garner CE, Smith S, de Lacy Costello B, et al. Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease. *FASEB J.* 2007;21:1675-88. DOI:10.1096/fj.06-6927com
53. Tait E, Hill KA, Perry JD, et al. Development of a novel method for detection of *Clostridium difficile* using HS-SPME-GC-MS. *J Appl Microbiol.* 2014;116(4):1010-9. DOI:10.1111/jam.12418
54. Chan DK, Anderson M, Lynch DT, et al. Detection of *Clostridium difficile* Infected Stool by Electronic-Nose Analysis of Fecal Headspace Volatile Organic Compounds. *Gastroenterology.* 2015;148:S483.
55. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391:70-81.
56. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:3963-71.
57. McFarlane M, Arasaradnam RP, Reed B, et al. Minimal Gluten Exposure Alters Urinary Volatile Organic Compounds in Stable Coeliac Disease. *Sensors.* 2022;22:1290.
58. Arasaradnam RP, Westenbrink E, McFarlane MJ, et al. Differentiating coeliac disease from irritable bowel syndrome by urinary volatile organic compound analysis – a pilot study. *PLoS ONE.* 2014;9:e107312.
59. Garner CE, Ewer AK, Elasooud K, et al. Analysis of faecal volatile organic compounds in preterm infants who develop necrotising enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:559-65. DOI:10.1097/MPG.0b013e3181a3bfbcb
60. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:868-75.e1-3. DOI:10.1016/j.cgh.2013.02.015
61. Covington JA, Wedlake L, Andreyev J, et al. The detection of patients at risk of gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy by electronic nose and FAIMS: a pilot study. *Sensors (Basel).* 2012;12:13002-18. DOI:10.3390/s121013002
62. Sukaram T, Apiparakoon T, Tiyyarattanachai T, et al. VOCs from Exhaled Breath for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):257. DOI:10.3390/diagnostics13020257
63. Rondanelli M, Perdoni F, Infantino V, et al. Volatile Organic Compounds as Biomarkers of Gastrointestinal Diseases and Nutritional Status. *J Anal Methods Chem.* 2019;2019:7247802. DOI:10.1155/2019/7247802

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Поликомпонентный растительный препарат Дипана® в лечении заболеваний гепатобилиарной системы

В.А. Приходько^{✉1}, С.В. Оковитый^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

Аннотация

Заболевания гепатобилиарной системы занимают значительное место в структуре заболеваемости, причин нетрудоспособности и смертности мирового населения. Поэтому вопрос поиска и разработки эффективных и безопасных средств с гепатопротекторной активностью, применимых в рамках фармакотерапии, остается актуальным. Обзор посвящен фармакологической характеристике компонентов, входящих в комплексный фитопрепарат Дипана®, а также доказательной базе его эффективности и безопасности при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: Дипана®, гепатопротекторы, растительные препараты, заболевания гепатобилиарной системы

Для цитирования: Приходько В.А., Оковитый С.В. Поликомпонентный растительный препарат Дипана® в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):309–316. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202840

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Multicomponent phytopharmaceutical Dipana for the treatment of hepatobiliary disorders: A review

Veronika A. Prikhodko^{✉1}, Sergey V. Okovityy^{1,2}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Hepatobiliary disorders contribute significantly to the structure of morbidity, causes of disability and mortality of the world's population. Therefore, the search for and development of effective and safe hepatoprotective agents for the pharmacotherapy thereof remains a problematic issue. This article presents a pharmacological profile for each of the active ingredients of the composite phytopharmaceutical Dipana, and reviews the evidence for its effectiveness and safety in chronic hepatobiliary disorders.

Keywords: Dipana, hepatoprotectors, phytopharmaceuticals, hepatobiliary disorders

For citation: Prikhodko VA, Okovityy SV. Multicomponent phytopharmaceutical Dipana for the treatment of hepatobiliary disorders: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):309–316. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202840

Введение

По современным оценкам болезни органов пищеварения поражают примерно 30% мирового населения, являясь 4-й по значимости группой в структуре распространенности неинфекционных¹ и неопухольевых заболеваний. Из них более 70% приходится на хронические заболевания гепатобилиарной системы (ГБС). Согласно данным Института измерения показателей и оценки состояния здоровья (ИНМЕ), наивысшую распространенность имеют неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)² и неалкогольный цирроз печени (15,0 случаев на 1 тыс. населения) [1]. Несмотря на очевидную медико-социальную значимость, подходы к гепатопротекции в рамках фармакотерапии этой группы заболеваний разработаны слабо, а эффектив-

ность существующих лекарственных средств зачастую недостаточна. Перспективным подходом к решению данной проблемы считается разработка и внедрение в практику фиксированных или нефиксированных комбинаций препаратов, что позволяет достичь как усиления того или иного фармакологического эффекта, так и расширения спектра гепатотропного действия [2].

Препарат Дипана® представляет собой смесь сухих экстрактов 10 растений, содержащих комплекс биологически активных веществ различной природы, оказывающих разнонаправленные воздействия на органы ГБС и обладающих взаимопотенцирующим эффектом. В обзоре приведены данные доклинических и клинических исследований (КИ), посвященных фармакологической активности от-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Приходько Вероника Александровна** – канд. биол. наук, ст. преподаватель каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ.
E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ

[✉]**Veronika A. Prikhodko** – Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University.
E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com;
ORCID: 0000-0002-4690-1811

Sergey V. Okovityy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St Petersburg University.
ORCID: 0000-0003-4294-5531

¹Кроме хронических вирусных гепатитов В и С.

²По современной номенклатуре – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

дельных компонентов препарата Дипана®, а также рассмотрена доказательная база его эффективности и безопасности при хронических заболеваниях ГБС.

Компоненты препарата

Пикрориза курроа (*Picrorhiza kurroa* Royle, *P. kurroa*) – многолетнее травянистое растение семейства Подорожниковые (*Plantaginaceae*), произрастающее в северо-западной части Гималаев, в Индии и Непале. Подземные органы (корневища и корни) растения содержат большое количество иридоидных гликозидов (пикрозиды I–IV, куткозид, пикурозид, 6-ферулоил каталпол), тетрациклических три-терпенов (кукурбитацины), фенолов и фенологликозидов (андрозин, апоцинин, пицеин) [3]. Пикрозид II в клетках HepG2 замедлял накопление нейтральных липидов и уменьшал проявления липотоксичности и оксидативного стресса, а также повышал экспрессию антиоксидантных ферментов и уровни глутатиона [4]. Кроме того, данное соединение, вероятно, активирует сигнальные пути фарнезоидного X-рецептора (FXR), модулирующего печеночный гомеостаз глюкозы, триглицеридов и желчных кислот, что опосредует его антихолестатический эффект *in vivo* [5].

Среди кукурбитацинов наибольшим гепатопротекторным потенциалом обладают кукурбитацины В и D, *in vivo* проявляющие противовоспалительную, антихолестатическую [6] и антифибротическую активность [7]. В условиях интоксикации тетрахлорметаном апоцинин обладал противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [8], при поражении печени конканавалином А – антифибротическим [9]. Спиртовые экстракты подземных органов *P. kurroa* обладали протекторной активностью при острых и хронических отравлениях широким рядом гепатотоксикантов, включая этанол, парацетамол, тетрахлорметан, изониазид, тиаоацетамид, D-галактозамин, рифампицин, окситетрациклин, афлатоксины и токсины бледной поганки, а также при ишемически-реперфузионном поражении печени у грызунов [10].

Суммарные препараты *P. kurroa* в дозировках от 250 мг до 6 г в день при курсовом применении (2–24 нед) оказывали положительное влияние на уровни некоторых маркеров поражения печени и тяжесть ее фиброза у больных острыми вирусными гепатитами (ВГ), НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [11], однако малые выборки и высокая гетерогенность данных, обусловленная различиями в дизайне исследований, не позволяют однозначно судить об их клинической эффективности.

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata* NEES, *A. paniculata*) – многолетнее травянистое растение семейства Акантовые (*Acanthaceae*), произрастающее на Индостане и Цейлоне, культивируемое в Южной и Юго-Восточной Азии. Фитохимический состав травы *A. paniculata* представлен главным образом дитерпеновыми лактонами (андрографолид и его производные), флавоноидами (апигенин, 3,4-дикофеилхинная кислота, онисилин) и полифенолами [12]. Неоандрографолид подавлял активацию макрофагов и уменьшал проявления гепатотоксичности тетрахлорметана и трет-бутилгидропероксида, а 14-дезоксиде-14,15-дидегидроандрографолид и 19-О-ацетилангидроандрографолид подавляли трансактивацию и секреторную активность макрофагов, опосредуемые транскрипционным фактором κВ (NF-κВ) [12].

Флавоны апигенин и его гликозиды обладают выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и проаутофагической активностью, продемонстрированной в ряде экспериментов на животных с лекарственно-индуцированными поражениями печени – ЛИПП (парацетамолом, метотрексатом, циклофосфамидом, сорафенибом), этанолом, наночастицами никеля, бактериальными эндотоксинами и частичной гепатэктомией. Протекторный эффект соединения в отношении жировой инфильтрации печени

различного генеза связывают также с его способностью регулировать активность рецептора-α, активируемого пероксисомным пролифератором (PPARα), карнитинпальмитоилтрансферазы-1, транскрипционного фактора NRF2, стерол-регуляторного элемент-связывающего белка-1с (SREBP1с), синтазы жирных кислот (FAS) и диглицеридацилтрансферазы [13].

3,4-дикофеилхинная кислота является сквенджером токсичных электрофильных интермедиатов и индуктором гемоксигеназы-1 (HO1), что может опосредовать ее антиоксидантный, антицитолитический и антифибротический эффекты, наблюдаемые *in vivo*. Кроме того, благодаря активности сигнальных путей аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) 3,4-дикофеилхинная кислота уменьшала выраженность стеатоза печени и явлений липотоксичности у мышей с алиментарными ожирением и НАЖБП [14].

Эклипта белая (вербейника простертая, *Eclipta alba* HASSK., *E. alba*) – одно- или двулетнее травянистое растение-космополит семейства Сложноцветные (*Compositae*). К действующим веществам *E. alba* относятся производные куместана (ведделоактон, деметилведделоактон и его 7-глюкозид), тритиофена (эклиптал), пентациклические тритерпеновые сапонины (α-амирин, эклалбатин, олеаноловая и урсоловая кислоты), флавоновые гликозиды (лютеолин-7-О-глюкозид), длинноцепочечные алифатические (гентриаконтан, гептакозанол) и стероидные (стигмастерол) спирты [15].

Ведделоактон (7-метокси-5,11,12-тригидроксикуместан) в исследованиях на грызунах уменьшал стеатоз печени и оказывал положительное влияние на липидный профиль крови путем регуляции сигналинга AMPK и PPARα [15]. При пероральном введении сирийским хомякам, получавшим высокожировую диету, эклиптал замедлял набор массы тела и снижал сывороточные уровни триацилглицеридов (ТАГ), общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), не уступая по эффективности фенофибрату. Кроме того, введение эклиптала уменьшало экспрессию маркеров адипогенеза (FAS, PPARγ, CCAAT-энхансерсвязывающий белок α, белок-4, связывающий жирные кислоты) в эпидидимальной жировой ткани и накопление нейтральных липидов в печени [16].

Инсулинсенситизирующий и антистеатозный эффекты α/β-амирина связывают с регуляцией сигнальных путей AMPK / мишень рапамицина млекопитающих / SREBP1 в печени [17]. Родственные ему олеаноловая и урсоловая кислоты также обладают антиоксидантным, гепатопротекторным, противовоспалительным и антиадипогенным эффектами *in vitro* и *in vivo* [18, 19]. Стигмастерол ингибировал абсорбцию пищевых стеролов, увеличивал клиренс токсичных желчных кислот, восстанавливал состав кишечного микробиома и нормализовал липидный профиль крови у грызунов с алиментарными моделями поражения печени и метаболического синдрома [20, 21].

Филлантус нирури (*Phyllanthus niruri* L., *P. niruri*) – одно- или многолетний полукустарник семейства Филлантовые (*Phyllanthaceae*), произрастающий в тропических и субтропических регионах Южной Америки, Юго-Восточной Азии, Индии и Китая. В состав наземных частей этого растения входят лигнаны (филлантин, гипофиллантин, нирантин), фенольные соединения и танины (эллаговая, галловая, протокатеховая, гидроксикоричные кислоты, катехины, корилагин), флавоноиды и флавогликозиды (кверцетин, рутин, нирурифлавоны), полисахариды и белки [22]. Филлантин, гипофиллантин и нирантин угнетают продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов путем регуляции сигнальных путей NF-κВ, митоген-активируемых протеинкиназ, c-Jun-3-терминальной киназы и фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В [23]. Филлантин замедлял набор массы тела, уменьшал объем

белой жировой ткани, сывороточные уровни ТАГ и свободных жирных кислот у мышей на фоне высокожировой диеты [24].

Эллаговая кислота в экспериментах на культурах клеток HepG2 и HSC-T6 демонстрировала антиоксидантную, антистеатозную и антифибротическую активность, предположительно связанную с активацией AMPK [25]. Схожий профиль протекторной активности в условиях животных моделей острых и хронических поражений печени показан и для других фенольных соединений, обнаруживаемых в тканях *P. niruri*, включая галловую кислоту [26] и корилагин [27].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом КИ у пациентов с начальными и промежуточными стадиями НАЖБП (n=226) прием экстракта *P. niruri*, стандартизованного по корилагину и сумме флавоноидов, в дозе 3 г в день в течение 12 мес не оказывал влияния на активность печеночных трансаминаз и выраженность стеатоза печени, но уменьшал среднюю оценку степени фиброза по данным ультразвукового исследования [28]. По данным ретроспективного анализа, у пациентов с начальными или умеренными стадиями алкогольной болезни печени – АБП (n=71) экстракт *P. niruri* повышал системные уровни некоторых показателей системы антиоксидантной защиты, стимулировал аппетит, но не влиял на сывороточные маркеры функции печени и почек [29].

Паслен черный (*Solanum nigrum* L., *S. nigrum*) – одностебельное травянистое растение семейства Пасленовые (*Solanaceae*), происходящее из Евразии и завезенное в Новый Свет и Южную Африку. В плодах его, используемых в медицинских целях, обнаружены стероидные сапонины (диосгенин, даукостерол, дегалактотигонин, стигмастерол, гликозиды бегулиновой кислоты, соланигрозиды), алкалоиды (соласонин, соласодин, соламаргин, α-соланин), кумарины (скополетин), флавоноиды, органические кислоты, лигнин, эфирные масла и полисахариды [30].

Диосгенин является транскрипционным ингибитором печеночного X-рецептора-α (LXRα), FXR, SREBP1c и FAS, одновременно повышающим активность регуляторных белков липолиза (AMPK, ацетил-коэнзим А-карбоксилазы, карнитинацилтрансферазы-1А) и сиртуина-6, стимулирующего клеточный захват и утилизацию липидов. Даукостерол препятствует ядерной транслокации NF-κB и последующей активации криопиринных инфламасом, а также индуцирует HO1, супероксиддисмутазу и каталазу, что опосредовало его противовоспалительную и антиоксидантную активность в условиях экспериментальной АБП у мышей [31].

Кумарин скополетин уменьшал выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, замедлял продукцию активных форм кислорода и препятствовал апоптозу гепатоцитов, подвергнутых воздействию токсических концентраций пальмитиновой или гликохоледезоксихолевой кислот [32]. Водные и водно-спиртовые экстракты плодов *S. nigrum* обладали противовоспалительной, антиоксидантной, антифибротической и хемопревентивной активностью при введении грызунам с поражениями печени тетрахлорметаном, 2-ацетиламинофлуореном и D-галактозамином [30], сочетанным алиментарно-алкогольным стеатогепатитом [33].

Тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia* MIERS.) – многолетняя лиана из семейства Луносемянниковые (*Menispermaceae*), произрастающая и культивируемая в тропических областях Юго-Восточной Азии. Основными активными компонентами этого растения являются алкалоиды (тиноспорин, магнофлорин, берберин, ятморризин, пальмагин), терпены (тиноспорид, тинокордифолин, тинокордин), стероиды (β-ситостерол, экдистерон, макистероны), фенольные соединения, длинноцепочечные алифа-

тические спирты, жирные кислоты и полисахариды [34]. Апорфиновый алкалоид магнофлорин обладает противовоспалительной активностью, опосредованной угнетением сигнальных путей Toll-подобного рецептора-4, NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназ, а также проявляет свойства антиоксиданта-скэвенджера благодаря наличию двух свободных фенольных групп [35].

Берберин оказывает желчегонное и спазмолитическое действие, понижает тонус мускулатуры желчного пузыря, уменьшает амплитуду его сокращений, способствует желчеотделению, уменьшению вязкости и нормализации биохимического состава желчи³. Благодаря активации фактора NRF2 и индукции антиоксидантных факторов (супероксиддисмутазы, индуцибельная NO-синтаза, HO1) берберин уменьшает выраженность оксидативного стресса в клетках печени. В КИ подтверждена инсулинсенситизирующая и гипогликемизирующая, антицитолитическая, антифибротическая активность соединения, его положительное влияние на экспрессию маркеров холестаза, липидный профиль крови, состав кишечного микробиома и проницаемость кишечного эпителия. Эффективность и безопасность берберина при НАЖБП подтверждена метаанализом 10 рандомизированных КИ, включивших суммарно 811 пациентов [36].

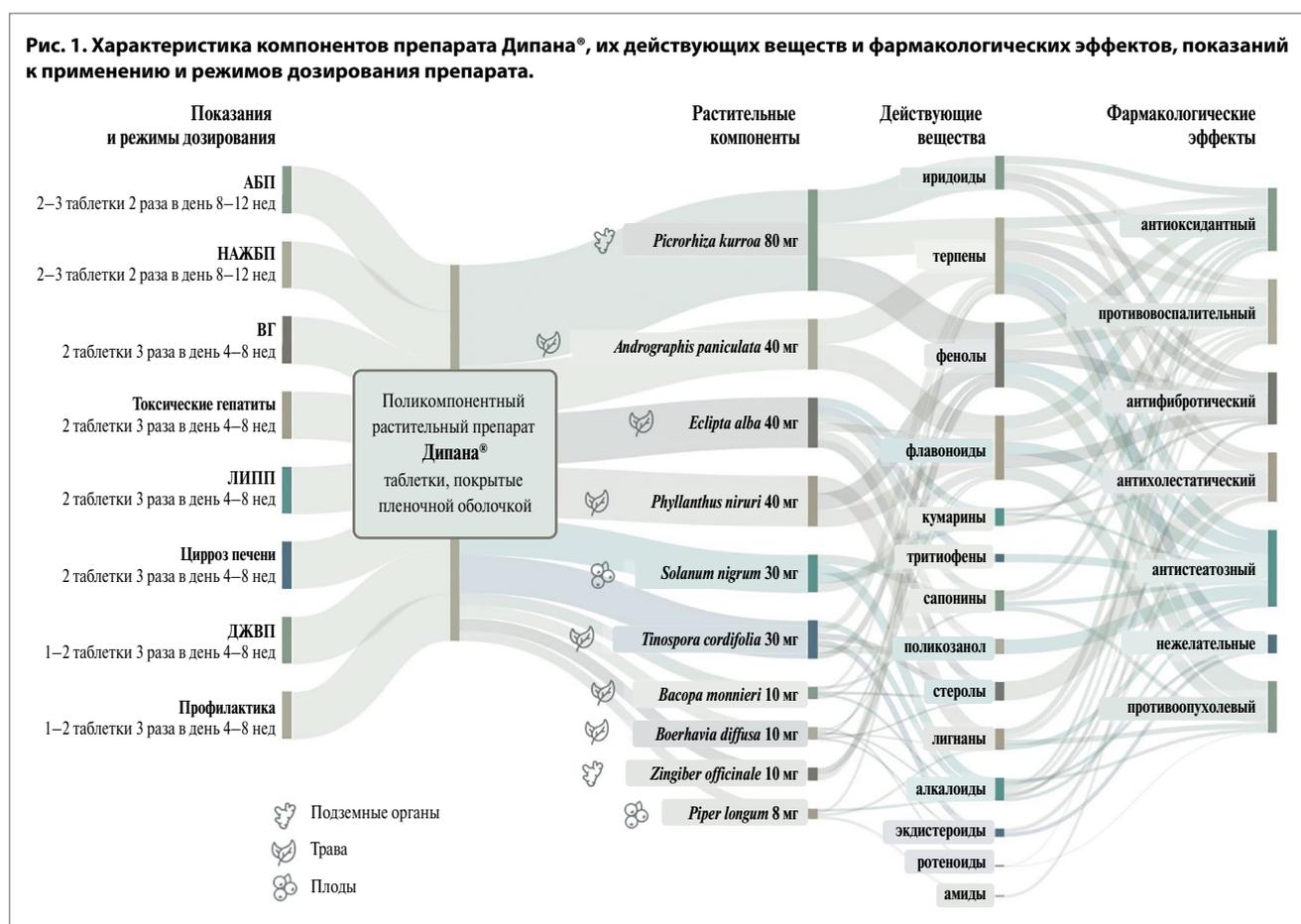
Экдистерон (20-гидроксизекдизон) и другие фитоэкдистероиды оказывают анаболический эффект, способствуют поддержанию белкового и гликогенового резерва печени и могут положительно влиять на проявления астенического синдрома [37]. Согласно результатам молекулярного докинга, макистерон А является лигандом FXR, что может объяснить наличие антихолестатической активности у мышей, получавших α-нафтилизотиоцианат и 5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидроколлиндин [38].

Иссон водный (бакопа Менье, *Vacopa monnieri* L.) – многолетнее травянистое растение семейства Подорожниковые (*Plantaginaceae*), произрастающее в болотистых местностях Юго-Восточной Азии, Австралии, Африки, Северной и Южной Америки. Листья и трава растения содержат сапонины группы даммарана (бакозиды, бакопазиды, бакопасапонины, ююбозиды), тритерпены (бакозин, курбитагинины, бегулиновая кислота), стероиды (стигмастерол, стигмастанол, β-ситостерол), флавоноиды, алкалоиды различной структуры (брамин, никотин, герпестин) [39].

На модели алиментарной НАЖБП у крыс бакозид А уменьшал стеатоз печени и признаки оксидативного стресса, замедлял апоптоз гепатоцитов и снижал инсулинорезистентность, не уступая по эффективности розувастатину [40]. Ююбозид В является ингибитором сигнальных путей Toll-подобного рецептора-4 и индуктором NRF2, что опосредует его антиоксидантную и противовоспалительную активность, наблюдаемую в условиях токсических поражений печени у грызунов [41]. Бегулиновая кислота также демонстрировала антиоксидантный, антистеатозный, антифибротический и проаутофагический эффекты в условиях экспериментального поражения печени этанолом [42] и потребления высокожировой диеты [43].

Берхавия раскидистая (бурхавия раскидистая, *Boerhavia diffusa* L., *B. diffusa*) – многолетнее ползучее травянистое растение семейства Никтагиновые (*Nyctaginaceae*), широко распространенное в тропических и субтропических регионах Земли. Надземные и подземные части этого вида содержат флавоны (борхавон), ксантоны (берхавин), ротеноиды (беравиноны А-Н), хинолизидиновые алкалоиды (пунарнавин), лигнаны (лириодендрин), фитоэкдистероны. В листьях *B. diffusa* обнаружены некоторые количества урсоловой кислоты, β-ситостерола, гентриаконтана и сафранала, которые могут обладать гепатопротекторной активностью [44].

³Инструкция по применению лекарственного препарата Дипана® (Dipana), утверждено компанией-производителем в 2023 г.



Пунарнавин, существующий в тканях *B. diffusa* в формах агликона и гликозида, угнетал продукцию иммунными клетками провоспалительных цитокинов *in vitro* [45]. Лириодендрин оказывал антиоксидантный, противовоспалительный и антицитолитический эффекты, уменьшая выраженность ишемически-реперфузионного поражения печени у мышей [46]. Водный и этанольный экстракты свежих листьев *B. diffusa* уменьшали активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, лактатдегидрогеназы и уровень общего билирубина (ОБ) при поражении печени парацетамолом у крыс [47].

Имбирь лекарственный (настоящий, обыкновенный, *Zingiber officinale* ROSCOE, *Z. officinale*) – многолетнее травянистое растение семейства Имбирные (*Zingiberaceae*). Имбирь происходит из Южной Азии и широко культивируется в странах Азии, Западной Африки, Австралии, Карибских островов. В качестве лекарственного сырья обычно используются корневища растения, богатые фенольными соединениями (эвгенол, гингереноны, гингеролы, после обработки также цингерон, шогаолы, парадолы) и терпенами (цингиберен, β-бисаболон, α-куркумен, α-фарнезен, β-сесквифелландрен) [48].

Препараты *Z. officinale* обладают антиоксидантным действием, которое связывают с присутствием в их составе главным образом 6-шогаола и 6-гингерола, играющих роль активаторов сигналинга NRF2 и индукторов ферментов синтеза глутатиона. Эти соединения, а также 6-дегидрошогаол оказывают противовоспалительное действие и модулируют проницаемость кишечного барьера путем ингибирования сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B и NF-κB [48]. Экстракт корневищ *Z. officinale*, стандартизированный по сумме фенольных соединений, уменьшал уровни маркеров цитолиза и оксидативного стресса у крыс с алкогольным поражением печени [49]. Эфирное масло имбиря оказывало антиоксидантный, про-

тивовоспалительный, антистеатозный и антицитолитический эффекты у мышей с моделями НАЖБП и АБП [48].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных КИ, проведенных с участием пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа, прием таблетированного порошка корневищ *Z. officinale* (2 г в день в течение 2–3 мес) сопровождался снижением массы тела, сывороточных концентраций инсулина, ТАГ, ЛПНП и значений индекса НОМА-IR, но не оказывал влияния на уровни глюкозы натощак, ОХС, липопротеинов высокой плотности и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [50, 51].

Перец длинный (*Piper longum* L., *P. longum*) – многолетняя лиана семейства Перечные (*Piperaceae*), происходящая из Индомалайской зоны и культивируемая в тропических областях Индии, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока и Америки. Плоды, семена и корни *P. longum* содержат алкалоиды – производные пиридина, пиперидина и 1,3-бензодиазола (пиперин, пиперлонгумин, пиперлонгуминин и др.), амиды (пеллиторин), лигнаны (сезамин, фаргезин), терпены (β-кариофиллен, цингиберен, бисаболол) и насыщенные углеводороды [52].

Основным действующим веществом *P. longum* может считаться пиперин, в число подтвержденных биологических мишеней которого входят FAS, LXRA, транскрипционные факторы (SREBP1c, углевод-реагирующий элемент-связывающий белок α), отрицательные регуляторы липогенеза (АТФ-связывающий кассетный транспортер-G8), рецептор-скэвенджер-B1) и противовоспалительные адипокины (секретируемый белок-5, родственные frizzled). На животных моделях алиментарных и токсических поражений печени продемонстрировано антистеатозное, антифибротическое, противовоспалительное, антиоксидантное, гипогликемизирующее и гиполлипидемическое действие пиперина [52]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном КИ (n=68) пиперин (5 мг в день на протяжении 12 нед) значительно снижал уровни АЛТ, АСТ,

Таблица 1. Характеристика клинических исследований, посвященных эффективности препарата Дипана® при различных заболеваниях гепатобилиарной системы

№	Заболевание	Дизайн исследования	n	Режим дозирования	Результаты	Источник
1	АБП на стадии стеатогепатита	нерандомизированное неконтролируемое	30	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ астенического синдрома, ↓ диспепсии	[57]
2	АБП на стадии стеатогепатита	нерандомизированное неконтролируемое	20	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ ОБ, ↓ ГГТ, ↓ ОХС, ↓ болевого синдрома, ↓ астенического синдрома, ↓ метеоризма	[58]
3	НАСГ	нерандомизированное контролируемое	70	2 таблетки 3 раза в день 8 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ЩФ, ↓ ГГТ, ↓ ОХС, ТАГ, ЛПНП, ЛПОНП, индекса атерогенности, ↑ ЛПВП, ↑ общего белка крови, ↑ качества жизни (опросник SF-36)	[59]
4	НАСГ	нерандомизированное неконтролируемое	10	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ГГТ, ↓ размеров печени, ↓ слабости, ↓ диспепсии	[60]
5	ВГ С	нерандомизированное контролируемое	43	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, ↓ ОБ, ↓ размеров печени, ↓ болевого синдрома	[61]
6	ВГ С	нерандомизированное неконтролируемое	16	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ размеров печени, ↓ болевого синдрома, ↓ астенического синдрома, ↓ диспепсии	[62]
7	Хронический описторхоз ЖВП	нерандомизированное неконтролируемое	14	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ размеров печени, ↓ болевого синдрома, ↓ астенического синдрома, ↓ диспепсии	[62]
8	ЛИПП (рифампицин)	нерандомизированное неконтролируемое	19	до 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ болевого синдрома, ↓ слабости, ↑ аппетита	[63]
9	ВГ С	нерандомизированное неконтролируемое	3	8 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ слабости, ↑ аппетита	[63]
10	Носительство ВГ В/С, риск ЛИПП (рифампицин, протинамид)	нерандомизированное неконтролируемое	11	профилактический прием до 4 нед	сохранение клинико-лабораторных показателей состояния печени	[63]
11	ЛИПП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, офлоксацин, протинамид)	нерандомизированное контролируемое (расторпши пятнистой плодов экстракт ± фосфолипиды)	60	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ГГТ, ↓ ЩФ	[64]
12	ЛИПП	нерандомизированное неконтролируемое	38	2 таблетки 2 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ОХС, ↓ размеров печени	[65]
13	ДЖВП (гипомоторный тип)	нерандомизированное неконтролируемое	30	1 таблетка 3 раза в день 6 нед	↓ болевого синдрома, ↓ чувства тяжести в эпигастрии и/или правом подреберье, ↓ горечи во рту, ↓ диспепсии, улучшение сонографической картины ЖВП и желчного пузыря	[66]

Примечание. ЖВП – желчевыводящие пути, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

ОХС, ЛПНП, ТАГ, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), глюкозы натощак и HbA_{1c} , но не влиял на урони ЩФ, ОБ и альбумина, а также значения индекса НОМА-IR у пациентов с ожирением и НАЖБП [53].

Сезамин является ингибитором $\Delta 5$ -десатуразы, транскрипционным индуктором ферментов, катализирующих реакции митохондриального дыхания и β -окисления жирных кислот, косвенным активатором АМПК, регулятором сигнальных путей LXR и PPAR α [54]. β -кариофиллен обладает преимущественно антиоксидантной, антистеатозной и противовоспалительной активностью, которая может быть опосредована активацией СВ2-каннабиноидных рецепторов, PPAR α и PPAR γ [55]. Экстракт плодов *P. longum* замедляет фиброгенез и стимулировал регенерацию печени у крыс на прецирротических стадиях поражения тетрахлорметаном [56].

Эффективность и безопасность препарата

Согласно инструкции по применению препарат Дипана® самостоятельно или в составе комплексной терапии можно использовать у больных острыми и хроническими гепатитами различной этиологии (инфекционной, токсической, в том числе лекарственной), АБП, жировой дистрофией печени различной этиологии, циррозом печени, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП), а также для профилактики поражений печени при хронических интоксикациях (в том числе алкогольной)³.

На настоящий момент в лечебно-профилактических учреждениях на территории Российской Федерации проведено не менее 13 КИ (n=364), посвященных оценке эффективности и безопасности препарата Дипана® при АБП, НАСГ, хронических ВГ В и С, поражениях печени на фоне

противотуберкулезной терапии, а также хроническом описторхозе и ДЖВП по гипомоторному типу. Их результаты свидетельствуют о наличии у препарата в различной степени выраженных антицитолитического, антихолестатического и гиполлипидемического эффектов, а также о его положительном влиянии на сонографическую картину органов ГБС, тяжесть болевого синдрома, диспепсии и гепатогенной слабости/астении [57–66]. Во всех случаях, когда были сообщены данные о переносимости препарата, последняя оценивалась как хорошая. Только у двоих пациентов зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции в виде диспепсии [64] и у одного в виде тяжести в эпигастрии, купировавшейся самостоятельно [65]. В инструкции по применению включены аллергические реакции, сухость во рту, нарушения сна, головные боли и усиление диуреза. В связи с недостаточностью данных препарат противопоказан к применению у детей до 10 лет, беременных и кормящих женщин³.

Необходимо упомянуть, что все исследования были нерандомизированными, а большинство – неконтролируемыми. Исследования имели небольшие выборки пациентов (M_e – 20 человек), а также сравнительно ограниченный набор конечных точек и методов исследования (чаще всего биохимический анализ крови и оценку субъективной симптоматики). Ввиду поликомпонентности и растительной природы препарата не проведено (и фактически невозможно) изучение его фармакокинетики и вероятных взаимодействий с другими лекарственными средствами³. Сказанное подчеркивает необходимость дальнейшей тщательной оценки эффективности и безопасности препарата Дипана® для определения возможностей его применения в терапии хронических заболеваний ГБС.

Характеристика компонентов препарата Дипана®, действующих веществ и фармакологических эффектов, показаний к применению и режимов дозирования препарата приведена на рис. 1. Характеристики КИ, посвященных эффективности препарата Дипана® при различных заболеваниях ГБС, приведены в табл. 1.

Заключение

Препарат Дипана® содержит экстракты 10 растений различных семейств, фитохимический состав которых представлен терпенами, флавоноидами, полифенолами, сапонинами, алкалоидами различных классов и многими другими группами биологически активных веществ. Для отдельных компонентов каждого растения, а также суммарных извлечений из них на клеточных и животных моделях метаболически ассоциированных, алкогольных и иных токсических поражений печени показаны антиоксидантный, противовоспалительный, антистеатозный, антифибротический, антихолестатический, а также дополнительные хемопреентивный и противоопухолевый эффекты. Состав позволяет ожидать от препарата Дипана® высокой клинической эффективности при применении для лечения АБП, НАЖБП, ЛИПП и иных токсических поражений печени, хронических ВГ, а также ДЖВП. Для дальнейшего изучения эффективности и безопасности препарата Дипана® требуется проведение крупных рандомизированных КИ.

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

- GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-61. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00757-8
- Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):5-20 [Okovityi SV, Raikhelson KL, Prikhodko VA. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7):5-20 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
- Almeleebia TM, Alsayari A, Wahab S. Pharmacological and Clinical Efficacy of Picrorhiza kurroa and Its Secondary Metabolites: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022;27(23):8316. DOI:10.3390/molecules27238316
- Dhami-Shah H, Vaidya R, Talwadekar M, et al. Intervention with picroside II on FFAs induced lipid accumulation and lipotoxicity in HepG2 cells. *J Ayurveda Integr Med*. 2021;12(3):465-73. DOI:10.1016/j.jaim.2021.04.007
- Li T, Xu L, Zheng R, et al. Picroside II protects against cholestatic liver injury possibly through activation of farnesoid X receptor. *Phytomedicine*. 2020;68:153153. DOI:10.1016/j.phymed.2019.153153
- Dai S, Wu R, Fu K, et al. Exploring the effect and mechanism of cucurbitacin B on cholestatic liver injury based on network pharmacology and experimental verification. *J Ethnopharmacol*. 2024;322:117584. DOI:10.1016/j.jep.2023.117584
- Yang L, Ao Q, Zhong Q, et al. SIRT1/IGFBP1/TGF β 1 axis involved in cucurbitacin B ameliorating concanavalin A-induced mice liver fibrosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(5):371-9. DOI:10.1111/bcpt.13446
- Rahman MM, Muse AY, Khan DMIO, et al. Apocynin prevented inflammation and oxidative stress in carbon tetra chloride induced hepatic dysfunction in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:421-8. DOI:10.1016/j.biopha.2017.05.101
- Fayed MR, El-Naga RN, Akool ES, El-Demerdash E. The potential antifibrotic impact of apocynin and alpha-lipoic acid in concanavalin A-induced liver fibrosis in rats: Role of NADPH oxidases 1 and 4. *Drug Discov Ther*. 2018;12(2):58-67. DOI:10.5582/ddt.2017.01065
- Dwivedi Y, Rastogi R, Garg NK, Dhawan BN. Picroliv and its components kutkoside and picroside I protect liver against galactosamine-induced damage in rats. *Pharmacol Toxicol*. 1992;71(5):383-7. DOI:10.1111/j.1600-0773.1992.tb00566.x
- Raut A, Dhami-Shah H, Phadke A, et al. Picrorhiza kurroa, Royle ex Benth: Traditional uses, phytopharmacology, and translational potential in therapy of fatty liver disease. *J Ayurveda Integr Med*. 2023;14(1):100558. DOI:10.1016/j.jaim.2022.100558
- Chao WW, Lin BF. Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian). *Chin Med*. 2010;5:17. DOI:10.1186/1749-8546-5-17
- Bi C, Han W, Yu J, et al. Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. *Heliyon*. 2023;9(5):e15609. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e15609
- Randy A, Kim M, Nho CW. Ligularia fischeri and its constituent 3,4-dicafeoylquinic acid improve obesity-induced nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and activating AMPK. *J Funct Foods*. 2016;27:1-16. DOI:10.1016/j.jff.2016.08.050
- Jadhav V, Thorat R, Kadam V, Salaskar KP. Chemical composition, pharmacological activities of *Eclipta alba*. *J Pharm Res*. 2009;2:1229-31.
- Gupta A, Kumar A, Kumar D, et al. Ecliptal, a promising natural lead isolated from *Eclipta alba* modulates adipocyte function and ameliorates metabolic syndrome. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;338:134-47. DOI:10.1016/j.taap.2017.11.016
- Lima RP, Nunes PIG, Viana AFSC, et al. α , β -Amyrin prevents steatosis and insulin resistance in a high-fat diet-induced mouse model of NAFLD via the AMPK-mTORC1-SREBP1 signaling mechanism. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(10):e11391. DOI:10.1590/1414-431X2021e11391
- Liang Y, Niu QQ, Zhao YH. Pharmacological research progress of ursolic acid for the treatment of liver diseases. *Tradit Med Res*. 2021;6(4):1-11. DOI:10.12032/TMR20210331227
- Wang Y, Liu K. Therapeutic potential of oleanolic acid in liver diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(7):4537-54. DOI:10.1007/s00210-024-02959-2
- Feng S, Dai Z, Liu AB, et al. Intake of stigmasterol and β -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2018;1863(10):1274-84. DOI:10.1016/j.bbalip.2018.08.004
- Zhang Y, Gu Y, Jiang J, et al. Stigmasterol attenuates hepatic steatosis in rats by strengthening the intestinal barrier and improving bile acid metabolism. *NPJ Sci Food*. 2022;6(1):38. DOI:10.1038/s41538-022-00156-0
- Nisar MF, He J, Ahmed A, et al. Chemical Components and Biological Activities of the Genus *Phyllanthus*: A Review of the Recent Literature. *Molecules*. 2018;23(10):2567. DOI:10.3390/molecules23102567
- Wan Saidin WA, Jantan I, Abdul Wahab SM, et al. Pharmacological activities and mechanisms of action of hypophyllanthin: A review. *Front Pharmacol*. 2023;13:1070557. DOI:10.3389/fphar.2022.1070557
- Jagtap S, Khare P, Mangal P, et al. Protective effects of phyllanthin, a lignan from *Phyllanthus amarus*, against progression of high fat diet induced metabolic disturbances in mice. *RSC Adv*. 2016;6(63):58343-53. DOI:10.1039/C6RA10774E
- Lu CC, Yang SH, Hsia SM, et al. Inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* L. on hepatic steatosis and liver fibrosis in vitro. *J Funct Foods*. 2016;20:20-30. DOI:10.1016/j.jff.2015.10.012
- Jafaripour L, Sohrabi Zadeh B, Jafaripour E, et al. Gallic acid improves liver cirrhosis by reducing oxidative stress and fibrogenesis in the liver of rats induced by bile duct ligation. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(12):1474-83. DOI:10.1080/00365521.2023.2229929
- Zhang R, Chu K, Zhao N, et al. Corilagin Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced C57BL/6 Mice by Ameliorating Oxidative Stress and Restoring Autophagic Flux. *Front Pharmacol*. 2020;10:1693. DOI:10.3389/fphar.2019.01693
- Abu Hassan MR, Hj Md Said R, Zainuddin Z, et al. Effects of one-year supplementation with *Phyllanthus niruri* on fibrosis score and metabolic markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Heliyon*. 2023;9(6):e16652. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e16652
- Sowjanya K, Girish C, Bammigatti C, Prasanna Lakshmi NC. Efficacy of *Phyllanthus niruri* on improving liver functions in patients with alcoholic hepatitis: A double-blind randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(6):448-56. DOI:10.4103/ijp.ijp_540_20
- Chen X, Dai X, Liu Y, et al. *Solanum nigrum* Linn.: An Insight into Current Research on Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2022;13:918071. DOI:10.3389/fphar.2022.918071
- Zhang F, Wang M, Zha Y, et al. Daucosterol Alleviates Alcohol-Induced Hepatic Injury and Inflammation through P38/NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Nutrients*. 2023;15(1):223. DOI:10.3390/nu15010223

32. Gao XY, Li XY, Zhang CY, Bai CY. Scopoletin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity. *Front Pharmacol*. 2024;15:1268464. DOI:10.3389/fphar.2024.1268464
33. Tai CJ, Choong CY, Shi YC, et al. Solanum nigrum Protects against Hepatic Fibrosis via Suppression of Hyperglycemia in High-Fat/Ethanol Diet-Induced Rats. *Molecules*. 2016;21(3):269. DOI:10.3390/molecules21030269
34. Gupta A, Gupta P, Bajpai G. Tinospora cordifolia (Giloy): An insight on the multifarious pharmacological paradigms of a most promising medicinal ayurvedic herb. *Heliyon*. 2024;10(4):e26125. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e26125
35. Xu T, Kuang T, Du H, et al. Magnoflorine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacol Res*. 2020;152:104632. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104632
36. Nie Q, Li M, Huang C, et al. The clinical efficacy and safety of berberine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review. *J Transl Med*. 2024;22(1):225. DOI:10.1186/s12967-024-05011-2
37. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Эгамова Ф.Р., и др. Стресс-протекторные свойства фитоэцистероидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(7):35-8 [Syrov VN, Islamova ZI, Egamova FR, et al. Stress-protective properties of phytoecdysteroids. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(7):35-8 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2014-77-7-35-38
38. Kang P, Li S. Makisterone A attenuates experimental cholestasis by activating the farnesoid X receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;623:162-9. DOI:10.1016/j.bbrc.2022.07.030
39. Fatima U, Roy S, Ahmad S, et al. Pharmacological attributes of Bacopa monnieri extract: Current updates and clinical manifestation. *Front Nutr*. 2022;9:972379. DOI:10.3389/fnut.2022.972379
40. Deivasigamani A, Boopathy U, Durairaj R, Chandrasekar S. Bacoside – A improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in rats fed on a high fat diet. *J Chem Health Risks*. 2024;14(1):2109-29.
41. Lee IC, Bae JS. Hepatic Protective Effects of Jujuboside B through the Modulation of Inflammatory Pathways. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 2022;27(3):336-43. DOI:10.1007/s12257-022-0049-1
42. Yi J, Xia W, Wu J, et al. Betulinic acid prevents alcohol-induced liver damage by improving the antioxidant system in mice. *J Vet Sci*. 2014;15(1):141-8. DOI:10.4142/jvs.2014.15.1.141
43. Mu Q, Wang H, Tong L, et al. Betulinic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through YY1/FAS signaling pathway. *FASEB J*. 2020;34(9):13033-48. DOI:10.1096/fj.202000546R
44. Nayak P, Thirunavoukkarasu M. A review of the plant Boerhaavia diffusa: its chemistry, pharmacology and therapeutical potential. *J Phytopharmacol*. 2016;5(2):83-92. DOI:10.31254/phyto.2016.5208
45. Manu KA, Kutnan G. Immunomodulatory activities of Punarnavine, an alkaloid from Boerhaavia diffusa. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(3):377-87. DOI:10.1080/08923970802702036
46. Yu ZY, Cheng G. Protective effect of Iiriodendrin against liver ischaemia/reperfusion injury in mice via modulating oxidative stress, inflammation and nuclear factor kappa B/toll-like receptor 4 pathway. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;82(3):668-76. DOI:10.5603/FM.a2022.0049
47. Olaleye MT, Akinmoladun AC, Ogunboye AA, Akindahunsi AA. Antioxidant activity and hepatoprotective property of leaf extracts of Boerhaavia diffusa Linn against acetaminophen-induced liver damage in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(8-9):2200-5. DOI:10.1016/j.fct.2010.05.047
48. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (Zingiber officinale Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185. DOI:10.3390/foods8060185
49. Akbari A, Nasiri K, Heydari M, et al. Ameliorating Potential of Ginger (Zingiber officinale Roscoe) Extract on Liver Function and Oxidative Stress Induced by Ethanol in Male Rats. *Zahedan J Res Med Sci*. 2019;21(2):e86464. DOI:10.5812/zjrms.86464
50. Mahluji S, Attari VE, Mobasser M, et al. Effects of ginger (Zingiber officinale) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):682-6. DOI:10.3109/09637486.2013.775223
51. Ebrahimzadeh Attari V, Ostadrahimi A, Asghari Jafarabadi M, et al. Changes of serum adipocytokines and body weight following Zingiber officinale supplementation in obese women: a RCT. *Eur J Nutr*. 2016;55(6):2129-36. DOI:10.1007/s00394-015-1027-6
52. Zaveri M, Khandhar A, Patel SG, et al. Chemistry and pharmacology of Piper Longum L. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010;5(1):67-76.
53. Nouri-Vaskeh M, Hashemi P, Hataminia N, et al. The impact of piperine on the metabolic conditions of patients with NAFLD and early cirrhosis: a randomized double-blind controlled trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):1053. DOI:10.1038/s41598-024-51726-z
54. Zhang R, Yu Y, Hu S, et al. Sesamin ameliorates hepatic steatosis and inflammation in rats on a high-fat diet via LXRA and PPARa. *Nutr Res*. 2016;36(9):1022-30. DOI:10.1016/j.nutres.2016.06.015
55. Scandiffo R, Bonzano S, Cottone E, et al. Beta-Caryophyllene Modifies Intracellular Lipid Composition in a Cell Model of Hepatic Steatosis by Acting through CB2 and PPAR Receptors. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6060. DOI:10.3390/ijms24076060
56. Rage N, Dhanukar S, Karandukar SM. Hepatoprotective effects of P. longum against carbon tetrachloride induced liver damage. *Indian Drugs*. 1984;21:569-70.
57. Ищенко Н.В., Малюков Д.А., Мордасова В.И. Возможности применения многокомпонентных растительных препаратов у больных алкогольным стеатогепатитом. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011;(2-3):M37-M37a [Ishchenko NV, Maluykov DA, Mordasova VI. Vozmozhnosti primeneniya mnogokomponentnykh rastitel'nykh preparatov u bol'nykh alkogol'nym steatogepatitom. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2011;(2-3):M37-M37a (in Russian)].
58. Мордасова В.И., Свиридова Т.Н. Использование препарата Дипана в лечении больных с алкогольным жировым гепатитом. Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Воронеж. 2008 [Mordasova VI, Sviridova TN. Ispol'zovanie preparata Dipana v lechenii bol'nykh s alkogol'nym zhirovym gepatitom. Internal document. Sentiss Rus. Voronezh. 2008 (in Russian)].
59. Радченко В.Г., Мигунов В.А. Качество жизни больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии препаратом ДИПАНА. *Полклиника*. 2008;(5):8-11 [Radchenko VG, Migunov VA. Kachestvo zhizni bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom na fone terapii preparatom DIPANA. *Poliklinika*. 2008;(5):8-11 (in Russian)].
60. Михалёва Е.Н., Вологжанина Л.Г. Современный гепатопротектор растительного происхождения Дипана в лечении больных стеатогепатозом. Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Москва. 2008 [Mikhaleva EN, Vologzhanina LG. Sovremennyy gepatoprotektor rastitel'nogo proiskhozhdeniya Dipana v lechenii bol'nykh steatogepatozom. Internal document. Sentiss Rus. Moscow. 2008 (in Russian)].
61. Скрипачева М.В. Оценка клинической эффективности препаратов Дипана и Карсил у больных ХГС. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;12(12):206-7 [Skripacheva MV. Otsenka klinicheskoy effektivnosti preparatov Dipana i Karsil u bol'nykh KhGS. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2008;12(12):206-7 (in Russian)].
62. Непомнящих Д.Л., Нохрина Ж.В., Мигуськина Е.И., Виноградова Е.В. Опыт применения нового гепатопротектора Дипаны в лечении пациентов с хроническим описторхозом и в комплексной терапии хронического гепатита С. *ПМЖ*. 2008;16(29):1936-9 [Nepomyashchikh DL, Nokhrina ZV, Migus'kina EI, Vinogradova EV. Opyt primeneniya novogo gepatoprotektora Dipany v lechenii patsientov s khronicheskim opistorkhozom i v kompleksnoy terapii khronicheskogo gepatita S. *RMJ*. 2008;16(29):1936-9 (in Russian)].
63. Соколова Г.Б. Применение препарата Дипана у больных туберкулезом с носительством гепатита С и В и с лекарственным поражением печени. Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Москва. 2008 [Sokolova GB. Primenenie preparata Dipana u bol'nykh tuberkulezom s nositel'stvom gepatita S i V i s lekarstvennym porazheniem pecheni. Internal document. Sentiss Rus. Moscow. 2008 (in Russian)].
64. Слогодкая Л.В., Филиппов А.В., Сельцовский П.П. Отчет по результатам исследования «Открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности Дипаны – лекарственного препарата, включающего в себя комплекс биологически активных веществ растительного происхождения производства «Промед» (Индия) – в качестве гепатопротектора у больных туберкулезом, принимающих противотуберкулезные препараты». Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Москва. 2008 [Slogotskaya LV, Filippov AV, Sel'tsovskiy PP. Otchet po rezul'tatam issledovaniya Otkrytoe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti Dipany – lekarstvennogo preparata, vlyuchayushchego v sebya kompleks biologicheskii aktivnykh veshchestv rastitel'nogo proiskhozhdeniya proizvodstva Promed (Indiya) – v kachestve gepatoprotektora u bol'nykh tuberkulezom, priminyashchikh protivotuberkuleznye preparaty. Internal document. Sentiss Rus. Moscow. 2008 (in Russian)].
65. Мордасова В.И., Свиридова Т.Н., Сыч Л.Ф., и др. Применение препарата Дипана у больных с лекарственными поражениями печени. Материалы II Национального конгресса терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». Москва. 2007:156 [Mordasova VI, Sviridova TN, Sych LF, et al. Primenenie preparata Dipana u bol'nykh s lekarstvennymi porazheniyami pecheni. Materialy II Natsional'nogo kongressa terapevtov Novyy kurs: konsolidatsiya usilii po okhrane zdorov'ya natsii. Moscow. 2007:156 (in Russian)].
66. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., и др. Эффективность препарата Дипана при функциональных заболеваниях билиарной системы. *Фарматека*. 2009;2(176):76-9 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Pryanishnikova AS, et al. Efficacy of the drug dipana in functional diseases of biliary system. *Farmateka*. 2009;2(176):76-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Механизмы формирования высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.И. Сыровенко^{✉1,2}, Т.С. Кролевец^{1,2}, М.А. Ливзан¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

Аннотация

Цель. Для оптимизации курации пациентов с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний изучить патогенетически обоснованные мишени формирования высокого кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы. Провели открытое сравнительное исследование с формированием когорты из 126 пациентов с НАЖБП с различной стадией фиброза печени, которые были разделены на группы сравнения в зависимости от риска по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP. Собрали жалобы, анамнез заболевания и жизни, провели осмотр, общелабораторные исследования, исследование гормонального статуса, абдоминальное ультразвуковое исследование, сделали эхокардиографию и эластометрию печени для оценки выраженности фиброза. Работу с данными исследования и графический анализ осуществляли с помощью программного пакета Microsoft Office 2019, статистический анализ с помощью STATISTICA 12.0.

Результаты. С увеличением возраста пациентов увеличивался риск по шкале SCORE-2 ($z=-5,29; p<0,01$). Наиболее часто из сопутствующих заболеваний не сердечно-сосудистого генеза в исследуемой выборке встречалась желчнокаменная болезнь [35 (66,78%) пациентов]. Уровень растворимого рецептора лептина был более низким ($z=-8,60; p<0,01$), а индекс лептинорезистентности более высоким ($z=-5,95; p<0,01$) в группе более высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Соответствующие данные получены и при подсчете и анализе изменений индекса инсулинорезистентности ($z=-2,15; p<0,01$). Стадия фиброза была выше у пациентов с более высоким ССР ($z=-3,488; p<0,01$), в то время как статистически значимой разницы в уровне стеатоза не зафиксировано. По данным транзитной эластометрии у пациентов, принимающих статины, зафиксирован более низкий уровень фиброза ($z=-3,747; p<0,01$) и стеатоза печени ($z=-3,379; p<0,01$).

Заключение. Среди пациентов с НАЖБП артериальная гипертензия является самой часто встречающейся патологией. Желчнокаменная болезнь и сахарный диабет 2-го типа нередки у пациентов с коморбидным течением. Риск коморбидной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с возрастом. Формирование прогрессирующих стадий фиброза печени, гиперинсулинемия и феномен лептинорезистентности ассоциированы с более высоким ССР по шкале SCORE-2 и SCORE-2-OP. Синдром повышенной кишечной проницаемости является возможным механизмом повышения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз, лептин, инсулин, зонулин, лептинорезистентность

Для цитирования: Сыровенко М.И., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Механизмы формирования высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2024;26(5):317–322. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202767

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Широкая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является проблемой общественного здравоохранения по всему миру. Она встречается у 25–26% населения с большой разницей в популяциях [1]. Несколько крупных исследований доказали, что НАЖБП, особенно в стадии фиброза, ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин, среди которых преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), за ними следуют внепеченочные злокачественные новообразования и осложнения, связанные с декомпенсацией печеночной недостаточности [2, 3]. Другие исследования указывают на тесную связь НАЖБП с повышенным риском как крупных кардиоваскулярных событий, так и других осложнений, таких как кардиомиопатия, кальцификация сердечных клапанов и аритмии, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [4]. Тем не менее актуальными остаются вопросы о том, какие

патогенетические механизмы лежат в основе формирования сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с НАЖБП, что позволило бы выделить и факторы повышения риска кардиоваскулярных событий у данной категории больных. Наиболее перспективными для изучения являются: оценка метаболизма жировой ткани, синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и модуляции микробиоты. Каждый выявленный механизм в будущем может служить таргетной мишенью для разработки стратегий и программ профилактики и превентивной терапии пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ.

Цель. Для оптимизации курации пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ изучить патогенетически обоснованные мишени формирования высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

Задачи.

1. Оценить наличие и структуру сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с НАЖБП.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сыровенко Мария Ильинична** – аспирант каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог БУЗОО ККД. E-mail: mariapli@yandex.ru

Кролевец Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог БУЗОО ККД. E-mail: mts-8-90@mail.ru

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог, гл. внештатный терапевт по СФО. E-mail: mlivzan@yandex.ru

✉ **Maria I. Syrovenko** – Graduate Student, Omsk State Medical University, gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary. E-mail: mariapli@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6300-367X

Tatyana S. Krolevets – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University, gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary. E-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230; Scopus Author ID: 56848263100; Researcher ID: AAP-7073-2021

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University, Corr. Memb. RAS. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017; Researcher ID: AAA-1409-2019

Mechanisms of high cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Maria I. Syrovenko^{✉1,2}, Tatyana S. Krolevets^{1,2}, Maria A. Livzan¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To optimise the curation of patients with a comorbid course of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease (CVD) to explore pathogenetically-based targets of high cardiovascular risk (CVR) formation.

Materials and methods. An open comparative study was conducted with the formation of a cohort of 126 patients with comorbid course of NAFLD and CVD with different stages of liver fibrosis, who were divided into comparison groups according to SCORE-2 and SCORE-2-OR. Collection of complaints, medical and life history, examination, general laboratory investigations and examination of hormonal status, abdominal ultrasound, EchoCG and liver elastometry to assess the severity of fibrosis were performed. Work with the study data and graphical analysis was performed using Microsoft Office 2019 software package statistical analysis using STATISTICA 12.0.

Results. SCORE-2 risk increased with increasing age of patients ($z=-5.29$; $p<0.01$). The most common non-cardiovascular co-morbidities in the study sample were cholelithiasis in 35 (66.78%) patients. Soluble leptin receptor levels were lower ($z=-8.60$; $p<0.01$) and leptin resistance index was higher ($z=-5.95$; $p<0.01$) in the higher cardiovascular group. Corresponding data were also obtained when the changes in insulin resistance index were calculated and analysed ($z=-2.15$; $p<0.01$). Fibrosis stage was higher, in patients with higher CVR ($z=-3.488$; $p<0.01$), while no statistically significant difference in steatosis level was recorded. According to transient elastometry, patients taking statins had lower levels of fibrosis ($z=-3.747$; $p<0.01$) and hepatic steatosis ($z=-3.379$; $p<0.01$).

Conclusions. The most common pathology is arterial hypertension. Gallstone disease and type 2 diabetes mellitus are often found in patients with a comorbid course. The risk of comorbid pathology and CVD increases with age. Formation of advanced stages of liver fibrosis, hyperinsulinaemia and leptin resistance phenomenon are associated with higher CVR according to SCORE-2 and SCORE-2-OR. The syndrome of increased intestinal permeability is a possible mechanism of increased CVD in patients with NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, fibrosis, leptin, insulin, zonulin, leptin resistance

For citation: Syrovenko MI, Krolevets TS, Livzan MA. Mechanisms of high cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):317–322. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202767

2. Провести оценку риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и заболеваний среди пациентов, страдающих НАЖБП.
3. В открытом сравнительном исследовании оценить информативность клинико-лабораторных данных по формированию высокого ССР среди пациентов с НАЖБП.
4. В открытом сравнительном исследовании оценить информативность гормонов жировой ткани, неинвазивных маркеров повышенной кишечной проницаемости и фиброза печени у лиц с НАЖБП как маркеров формирования сердечно-сосудистой коморбидности.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели провели открытое сравнительное исследование с формированием когорты из 126 пациентов с НАЖБП с различной стадией фиброза печени. Набор исследуемой группы осуществлялся в медицинских организациях города Омска амбулаторно-поликлинического профиля.

Всем пациентам, включенным в исследование, осуществляли сбор жалоб, анамнеза жизни с целенаправленным расспросом об образе жизни, лекарственном анамнезе, о наличии заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом и ССЗ. При обнаружении ССЗ пациентов с НАЖБП консультировал врач-кардиолог для постановки диагноза, тяжести заболевания и возможных осложнений, а также стабильности течения ССЗ. Критериями исключения стали: возраст старше 65 лет, подозрение на алкогольную или наркотическую зависимость, лекарственное, вирусное, аутоиммунное поражение печени, болезни накопления, цирроз печени, онкологические заболевания, тяжелые хронические неинфекционные заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет 2-го типа – СД 2 с симптомами метаболической декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность – ХСН III–IV функционального класса, инсульты), беременность, период лактации, операции на органах же-

лудочно-кишечного тракта в анамнезе (еюноилеальное шунтирование, резекция желудка, резекция тощей кишки, наложение билиарно-панкреатической стомы и др.) и низкая комплаентность пациента.

Провели обследование, включавшие общеклинический физикальный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные (ультразвуковое исследование брюшной полости, эхокардиография) методы. Диагноз верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Российской Федерации по ведению пациентов с НАЖБП [5]. Всем пациентам на основе полученных данных рассчитаны следующие стандартизированные индексы: показатели степени стеатоза – St-index и FLI (Fatty Liver Index), показатель степени фиброза – FIB4, показатель инсулинорезистентности – HOMA-IR.

Для определения гормонального статуса провели оценку уровней инсулина, адипонектина, лептина с подсчетом индекса лептинорезистентности, который рассчитывался как отношение уровня лептина к его растворимому рецептору. В качестве неинвазивных маркеров повреждения кишечного барьера использовали триметиламин-N-оксид (ТМАО) и уровень зонулина в кале. Всем лицам, включенным в исследование, проводилась эластометрия печени для оценки степени стеатоза и стадии фиброза по шкале Metavir с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan®).

Работа с данными исследования и графический анализ осуществлялись с помощью программного пакета Microsoft Office 2019, статистический анализ с помощью STATISTICA 12.0 (русифицированная версия). Количественные данные представлены в виде среднего с указанием стандартного отклонения, а также в виде медианы с указанием 25 и 75-го перцентилей для величин с неправильным распределением. Качественные данные представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs), критериев Вальда–Вольфовица и Манна–Уитни для количественных данных. Нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,01$.

Таблица 1. Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения (1–3) мужского пола

Параметр	Группа 1 (n=10)			Группа 2 (n=3)			Группа 3 (n=25)			χ ²	z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Рост, м	1,79	1,72	1,84	1,75	1,74	1,75	1,75	1,72	1,80	-0,16	-0,30	-1,12
Масса тела, кг	94,5	85	105	76,5	75	78	100	89	110	0,16	0,45	0,84
ИМТ Кетле, кг/м ²	30,5	26,8	31,4	25,1	24,8	25,5	32,7	29,4	35,8	0,31	0,45	2,06*
Окружность талии, см	100	95	102	99	98	100	112	100	120	0,42*	-2,08*	2,68*
Окружность бедер, см	105	89	110	92	90	94	110	110	120	0,48*	-1,23*	2,31*
ОТ/ОБ	0,98	0,87	1,10	1,08	1,06	1,09	0,98	0,91	1,02	-0,09*	-1,24*	0,08*

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: P50 – медиана, P25 – верхний квартиль, P75 – нижний квартиль, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер. Сравнение с помощью таблиц сопряженности (χ² Пирсона), Вальда–Вольфовица (z) и Манна–Уитни (U); *различия статистически значимы.

Таблица 2. Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения (1–3) женского пола

Параметр	Группа 1 (n=28)			Группа 2 (n=11)			Группа 3 (n=49)			χ ²	z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Рост, м	1,64	1,58	1,67	1,62	1,6	1,65	1,6	1,56	1,64	-0,20	-1,73	-1,63
Масса тела, кг	87	82	95,5	82	78	97	82	75	90	-0,19	-0,62	0,97
ИМТ Кетле, кг/м ²	34,1	29,6	36,5	32,9	28,7	37,2	32,0	28,8	35,0	-0,12	-3,02*	1,59
Окружность талии, см	100	99	110	100	98	110	100	98	108	-0,12	0,59	0,72
Окружность бедер, см	109,5	97,5	111,5	110	100	113	110	99	112	0,03	0,25	0,08
ОТ/ОБ	0,95	0,91	1,11	0,95	0,88	1,1	0,92	0,91	1,02	-0,08	-0,68	1,31

Результаты

Всего в исследование включено 126 пациентов, среди которых 38 (30,2%) мужчин и 88 (69,8%) женщин среднего трудоспособного возраста (медиана возраста 57 лет с межквартильным размахом 46–62 года).

Наиболее частой сердечно-сосудистой патологией в исследуемой группе была гипертоническая болезнь – у 90 (71,4%) человек. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 36 (28,6%) пациентов, фибрилляция предсердий – у 6 (4,8%), другие нарушения ритма (пароксизм, экстрасистолия) – у 27 (21,4%) пациентов, ХСН I стадии – у 14 (11,1%), ХСН IIa стадии – у 8 (6,4%), у 71 (56,4%) пациента диагностирована дислипидемия.

Согласно актуальным Российским согласительным документам по кардиоваскулярной профилактике [6] пациенты, включенные в исследование, были разделены по шкалам риска SCORE-2 и SCORE-2-OP для европейски стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, которые оценивают 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет. Для лиц моложе 40 лет использовали шкалу относительного суммарного ССР. Пациенты с диагнозом ИБС относились к группе очень высокого ССР. Учитывая малочисленность группы высокого риска сравнение провели по следующим группам: группа 1 – низкий риск 30,20% (n=38), группа 2 – умеренный риск 10,30% (n=13) и группа 3 – высокий и очень высокий риск 58,73% (n=74).

Пациенты в исследуемых группах сравнимы по полу. С увеличением возраста пациентов увеличивался риск по шкале SCORE-2 (z=-5,29; p<0,01), что соотносится с имеющимися литературными данными о том, что риск коморбидной патологии и ССЗ увеличивается с возрастом [6].

Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения в зависимости от пола представлена в табл. 1 (мужчины) и в табл. 2 (женщины). Статистически значимая разница в окружности талии и бедер зафиксирована в группе мужчин, а именно: преобладание абдоминального типа распределения жировой ткани в группе высокого и очень высокого ССР. Среди женщин отмечалась статистически значимая тенденция к повышению индекса массы тела (ИМТ) среди пациентов с низким риском ССЗ.

Общим фактором риска и для НАЖБП, и для ССЗ являются избыточная масса тела и ожирение. Структура встре-

Таблица 3. Структура встречаемости ожирения и избыточной массы тела в группах сравнения (1–3)

Показатель	Группа 1 (n=38)		Группа 2 (n=13)		Группа 3 (n=74)		z
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нормальная масса тела	2	5,3	2	15,4	2	2,7	-4,007*
Избыточная масса тела	17	44,7	2	15,4	29	39,2	
Ожирение 1-й степени	10	26,3	5	38,5	24	32,4	
Ожирение 2-й степени	4	10,5	4	30,8	15	20,3	
Ожирение 3-й степени	5	13,2	0	0	4	5,4	

чаемости ожирения и избыточной массы тела в группах сравнения представлена в табл. 3. Пациенты с более высоким риском по SCORE-2 имели более высокий ИМТ.

По результатам опроса бессимптомное течение НАЖБП зафиксировано у 7 (63,64%) пациентов с низким риском по шкале SCORE-2, у 6 (46,15%) пациентов в группе умеренного риска, у 37 (50,68%) пациентов в группе очень высокого риска. Ведущим симптомом во всех трех группах сравнения была отрыжка воздухом. В группах сравнения статистически достоверных различий по частоте и интенсивности основных жалоб не было.

Наиболее часто из сопутствующих заболеваний не сердечно-сосудистого генеза в исследуемой выборке встречались: желчнокаменная болезнь у 35 (66,78%) пациентов [холецистэктомия по этому поводу проведена 14 (17,64%) пациентам], предиабет – 28 (35,28%) пациентов, хронический панкреатит – 27 (34,02%) пациентов. Реже встречались СД 2 [у 19 (23,94%) человек] и остеоартроз [у 16 (20,16%) человек]. По распространенности вышеперечисленных сопутствующих патологий в группах сравнения достоверно значимых различий не обнаружено.

По данным физикального осмотра у пациентов с более высоким ССР достоверно чаще встречались: ксантелазмы (z=-5,29; p<0,01), рубиновые пятна (z=-2,55; p<0,01), боль в правом (z=-5,292; p<0,01) и левом (z=-2,551; p<0,01) подреберье, увеличение печени (z=-4,637; p<0,01).

Таблица 4. Результаты исследования гормонального статуса в группах сравнения (1–3)

Лабораторный показатель	Группа 1 (n=38)			Группа 2 (n=13)			Группа 3 (n=74)			z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75		
Уровень инсулина в крови*, мМЕ/л	5,74	3,25	10,47	4,62	3,07	9,24	5,86	2,15	10,01	-0,92	-2,03*
Уровень лептина*, нг/мл	39,59	12,92	78,47	25,95	7,44	68,06	20,74	8,43	47,27	-1,15	-2,03*
ObR*, нг/мл	36,84	22,41	57,34	37,63	20,16	50,34	15,41	3,15	40,98	-8,60*	-7,71*
FLI leptin / ObR*	98,56	52,06	132,67	97,38	36,91	126,94	134,74	78,78	275,70	-5,95*	5,35*
НОМА IR	0,84	0,20	1,76	0,97	0,74	2,28	1,49	0,43	3,13	-2,15*	1,00

Примечание. ObR – уровень рецептора к лептину.

Систолическое и диастолическое давление, пульс в группе 1 – 120 (110–140)/80 (70–90) мм рт. ст., 70 (56–96) уд/мин соответственно. В группе 2 – 130 (118–140)/80 (70–85) мм рт. ст., 70 (56–100) уд/мин соответственно. В группе 3 – 120 (110–170) / 80 (60–110) мм рт. ст., 68 (56–100) уд/мин соответственно. По данным показателей различий не отмечалось, что, вероятно, связано с достижением целевых цифр артериального давления и пульса у участников исследования на фоне терапии.

Отклонений в общем анализе крови не выявлено. Клинико-биохимическая активность НАЖБП отмечена у 23 (65,71%) пациентов. При этом цитолиз (подъем аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) диагностирован у 14 (11,11%), холестаза (подъем γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы – ЩФ) – у 23 (18,25%) и смешанные нарушения (цитолиз и холестаз) – у 3 (2,4%) участников исследования. Биохимическая активность у данных пациентов не превышала 2-й степени, что, в свою очередь, не могло повлиять на дальнейшую оценку стадии фиброза с помощью эластометрии. Дополнительно рассчитываемый коэффициент де Ритиса (соотношение аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) был более 1,33 у 16 (12,70%) пациентов, менее 1,33 у 110 (87,30%) пациентов. Обращает на себя внимание нормальный уровень холестерина у респондентов, что связано с приемом гиполипидемической терапии, если это было предусмотрено. Уровень гемоглобина ($z=-2,53$; $p<0,01$), общего белка ($z=-3,69$; $p<0,01$) и общего билирубина ($X2=-0,35$) был ниже у пациентов с более высоким ССР. В группе 2 более высоким был уровень лейкоцитов ($z=-3,23$; $p<0,01$), глюкозы натощак ($z=-6,00$; $p<0,01$), ЩФ ($X2=0,26$) и коэффициента де Ритиса ($\chi^2=0,19$).

Результаты исследования гормонального статуса и их сравнение в группах в зависимости от ССР представлены в табл. 4. Отмечалась тенденция к более низким значениям лептина и его растворимого рецептора по мере увеличения ССР. Однако индекс лептинорезистентности, наоборот, становился более высоким по мере нарастания ССР, что говорит о феномене лептинорезистентности как наиболее информативном изменении среди пациентов с НАЖБП при повышении риска сердечно-сосудистых событий. Соответствующие данные были получены и при подсчете и анализе изменений индекса инсулинорезистентности.

В рамках оценки энтерогепатического барьера мы провели исследование уровня ТМАО в крови и зонулина в кале. Уровень ТМАО оказался выше в группе более высокого ССР (рис. 1).

При оценке уровня зонулина у пациентов с НАЖБП обращает на себя внимание отклонение этого показателя выше референтных значений (более 110 нг/мл получено у 95 пациентов в исследуемой выборке). При сравнительной оценке выявлен статистически значимо более высокий уровень зонулина в кале ($z=-5,78$; $p<0,01$) у лиц с более высоким риском по шкале SCORE-2 (рис. 2).

У пациентов с более высоким ССР статистически значимо выше был индекс стеатоза St-index ($p<0,005$, $U=2,66$; $p<0,01$), индекс фиброза FIB-4 ($p<0,001$, $U=3,89$; $p<0,01$). По другим расчетным показателям статистически значимой разницы не зафиксировано.

Рис. 1. Уровень ТМАО в исследуемых группах (1–3).

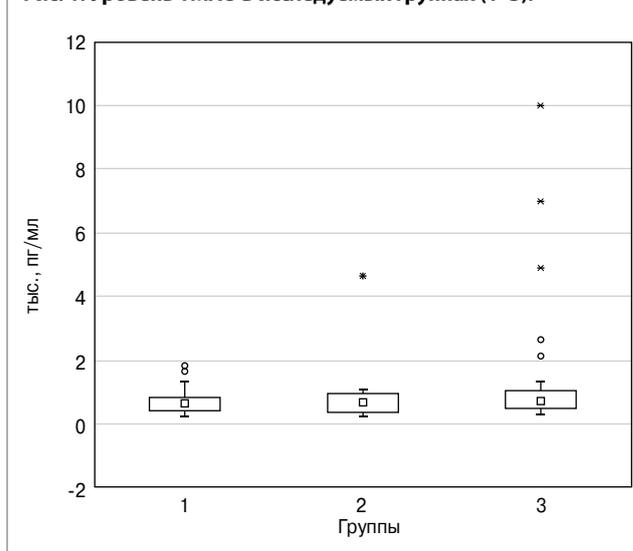
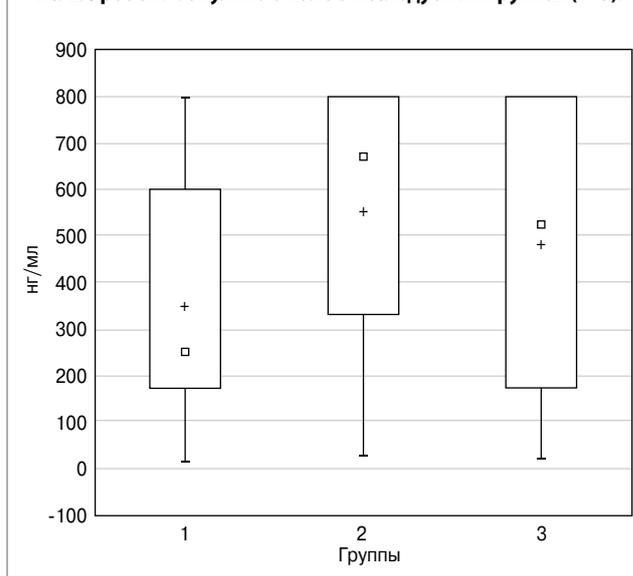


Рис. 2. Уровень зонулина в кале в исследуемых группах (1–3).



Всем пациентам провели абдоминальное ультразвуковое исследование. По результатам его выявлена гепатомегалия – 16,67%, повышенная эхогенность печени – 76,20%, конкременты желчного пузыря – 11,12%, сладж в желчном пузыре – 26,0%, повышенная эхогенность поджелудочной железы – 74,60%. Статистически значимой разницы между группами сравнения не зафиксировано.

Пациентам провели эхокардиографию. По данным этого исследования выявлены: индекс массы миокарда левого желудочка – 97,07 г/м² (медиана 93,5 г/м² с межквартирным размахом 83,5–108 г/м²), масса миокарда левого желу-

дочка – 183,32 г (медиана 187,5 г с межквартильным размахом 169–209 г), фракция выброса по Тейхольцу – 62,96% (медиана 63,5% с межквартильным размахом 60–66,9%). Статистически значимой разницы между группами сравнения не зафиксировано.

Стадия фиброза оценена у всех пациентов с помощью транзиторной эластометрии. У 73 (57,9%) из них фиброз печени не выявлен, 41 (32,5%) пациент имел 1-ю стадию фиброза, 7 (5,6%) пациентов – 2-ю и 5 (4,0%) пациентов – 3-ю. Стадия фиброза выше у пациентов с более высоким ССР ($z=-3,49$; $p<0,01$), в то время как статистически значимой разницы в уровне стеатоза не зафиксировано.

Обсуждение

Ассоциация НАЖБП и риска ССЗ описана неоднократно разными исследователями по всему миру. Эта патология печени связана с повышенным риском ИБС, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности [7]. Несмотря на то что основным патоморфологическим субстратом при НАЖБП является повреждение гепатоцитов, основные причины смертности у пациентов с НАЖБП обусловлены атеросклеротическими сердечно-сосудистыми осложнениями, причем пациенты с неалкогольным стеатогепатитом или прогрессирующим фиброзом подвергаются большему риску, чем пациенты со стеатозом [2].

Большинство исследователей, изучающих данную проблему, для оценки фиброза и стеатоза используют различные расчетные индексы. E. van den Berg и соавт., исследуя 34 240 пациентов с коморбидным течением НАЖБП, пришли к выводам, что $FLI \geq 60$ ассоциирован с увеличением распространенности СД 2, метаболического синдрома, ССЗ и нарушения функции почек, а прогнозируемый на 10 лет ССР был значительно выше у пациентов с более высоким FLI и NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score): $FLI \geq 60$ и $NFS > 0,676$ были независимыми предикторами начала терапии статинами [8]. Интересным представляется недавно опубликованное корейское популяционное исследование 283 427 пациентов, целью которого являлся поиск связи между ИБС, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и НАЖБП. Оценку поражения печени проводили с помощью Framingham steatosis index (FSI). Установлена статистически значимая связь с увеличением частоты встречаемости хронической ИБС у пациентов с НАЖБП, но не с крупными сердечно-сосудистыми событиями [9]. При оценке по шкале SCORE более высокий ССР был ассоциирован с более высоким риском фиброза печени согласно расчетным индексам FIB-4, Форнса, FLI и NFS [10]. Более высокие расчетные индексы FIB-4 и NFS ассоциированы с увеличением как сердечно-сосудистой смерти, так и от всех причин [11]. Полученные нами данные о более высоком индексе стеатоза St -index и индексе фиброза FIB-4 согласуются с перечисленными исследованиями. Похожие результаты получили исследователи из Европы, но с использованием Framingham risk score (FRS) [12]. D. Niederseer и соавт. пришли к выводу, что FRS был самым высоким у пациентов со значительным фиброзом по результатам эластометрии печени (F3–4) [13], а N. Tamaki и соавт. пришли к похожим выводам, но использовали для оценки фиброза сывороточные маркеры [14]. В исследовании мы в качестве оценки фиброза использовали эластометрию, по результатам которой получены похожие результаты. При сравнении пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и НАЖБП, первые имели более высокий FRS и корреляцию с FIB-4 [15]. Пациенты с НАЖБП с более высоким NFS имели более высокое пульсовое давление, чаще страдали АГ [16].

Перечисленные исследования подчеркивают значимость стадии фиброза печени как одного из важнейших прогно-

стических факторов у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ. Тем не менее остается неясным механизм увеличения ССЗ у пациентов с этой патологией печени. Наиболее перспективным представляется метаболизм жировой ткани. В исследованиях на мышиных моделях высокий уровень лептина в плазме крови ассоциировался со стеатогепатитом и фиброзом печени, а следовательно, с прогрессированием жировой болезни печени [17, 18]. Другие исследователи приходят к схожим результатам, утверждая, что уровень лептина у пациентов с НАЖБП значительно повышен [19]. По данным некоторых авторов гиперлептинемия и лептинорезистентность ассоциированы с более тяжелым течением НАЖБП и развитием фиброза [20]. В результате нашего исследования лептинорезистентность ассоциирована с более высоким ССР по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP.

Еще одним механизмом увеличения ССЗ у пациентов с НАЖБП является синдром повышенной эпителиальной проницаемости и модуляции микробиоты. В нескольких исследованиях уже показан вклад дисбактериоза в прогрессирование и развитие НАЖБП и нескольких мишеней ССЗ [5, 21]. Зонулин является частью мембранного комплекса claudin-occludin-guanylate, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника. В свою очередь, плотные соединения играют ключевую роль в целостности кишечного барьера, представляют собой «механическое разделение» между люминальным пространством и другими компонентами кишечного барьера [22]. Это позволяет считать зонулин одной из основных мишеней для оценки синдрома повышенной кишечной проницаемости [23]. O. Hendy и соавт. в своем исследовании показали, что повышение уровня зонулина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП имеет положительную корреляцию с неалкогольным стеатогепатитом, что указывает на возможную роль в патогенезе возникновения и прогрессирования НАЖБП [24]. Ранее в наших исследованиях сделан вывод, что повышенный уровень зонулина в кале может быть ассоциирован с формированием и прогрессированием фиброза печени при НАЖБП [25]. В настоящем исследовании уровень зонулина в кале был выше у пациентов с более высоким риском по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP. Кроме того, зафиксировано увеличение уровня ТМАО, повышенный уровень которого потенциально может рассматриваться как фактор, влияющий на ССЗ в силу проатерогенных, провоспалительных и протромботических эффектов этой молекулы [26].

Заключение

Для пациентов с НАЖБП характерна высокая распространенность ИБС. Самой часто встречающейся патологией является АГ. Риск коморбидной патологии и ССЗ увеличивается с возрастом. Увеличение риска развития ССЗ при НАЖБП отмечается среди лиц мужского пола, страдающих абдоминальным ожирением. Для пациентов с более высоким ССР характерны более высокий уровень лейкоцитов, глюкозы натощак, ЩФ и коэффициента де Ритиса и более низкий уровень гемоглобина и общего белка. Формирование прогрессирующих стадий фиброза печени, гиперинсулинемия и феномен лептинорезистентности ассоциированы с более высоким ССР по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP. Синдром повышенной кишечной проницаемости является возможным механизмом повышения ССР у пациентов с НАЖБП.

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда №22-75-00014 (соглашение №22-75-00014 от 27 июля 2022 г.). Режим доступа: <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>

Funding source. The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22-75-00014 (agreement No. 22-75-00014 dated July 27, 2022). Available at: <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №11 от 16.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University (Protocol №11 dated 16.09.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

Литература/References

- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(Suppl. 1):81-4. DOI:10.1111/liv.13299
- Ekstedt M, Hagström M, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-54. DOI:10.1002/hep.27368
- 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
- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(1):197-204. DOI:10.1111/liv.13973
- 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)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
- Alon L, Corica B, Raparelli V, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):938-46. DOI:10.1093/eurjpc/zwab212

- Van den Berg EH, Wolters AAB, Dullaart RPF, et al. Prescription of statins in suspected non-alcoholic fatty liver disease and high cardiovascular risk, a population-based study. *Liver Int.* 2019;39(7):1343-54. DOI:10.1111/liv.14116
- Cho YK, Kim M, Kim YJ, et al. Predictive value of the Framingham steatosis index for cardiovascular risk: a nationwide population-based cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1163052. DOI:10.3389/fcvm.2023.1163052
- Ballestri S, Mantovani A, Baldelli E, et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):98. DOI:10.3390/diagnostics11010098
- Yan Z, Liu Y, Li W, et al. Liver fibrosis scores and prognosis in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(11):e13855. DOI:10.1111/eci.13855
- Dogan S, Celikbilek M, Yilmaz YK, et al. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(3):298-304. DOI:10.1097/MEG.0000000000000286
- Niederseer D, Wernly S, Bachmayer S, et al. Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is Independently Associated with Cardiovascular Risk in a Large Austrian Screening Cohort. *J Clin Med.* 2020;9(4):1065. DOI:10.3390/jcm9041065
- Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(10):2960-6. DOI:10.1111/jgh.15589
- Zhang P, Dong X, Zhang W, et al. Metabolic-associated fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023;47(1):102063. DOI:10.1016/j.clinre.2022.102063
- Long MT, Pedley A, Massaro JM, et al. The Association between Non-Invasive Hepatic Fibrosis Markers and Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157517. DOI:10.1371/journal.pone.0157517
- Martínez-Uña M, López-Mancheño Y, Diéguez C, et al. Unraveling the role of leptin in liver function and its relationship with liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9368. DOI:10.3390/ijms21249368
- Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines.* 2021;9(7):762. DOI:10.3390/biomedicines9070762
- Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion.* 2011;83(1-2):124-33. DOI:10.1159/000318741
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;155(7):43-51 [Krolevets TS, Livzan MA. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;155(7):43-51 (in Russian)].
- Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2089-105. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.024
- Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Энтерогапатозизм как основа психосоматической патологии человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;216(8):9-23 [Lazebnik LB, Turkina SV. Enterogaepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;216(8):9-23 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23
- Łoniewska B, Węgrzyn D, Adamek K, et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2019;8(4):473. DOI:10.3390/jcm8040473
- Hendy OM, Elsaabaay MM, Aref MM, et al. Evaluation of circulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *APMIS.* 2017;125(7):607-13. DOI:10.1111/apm.12696
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(2):46-54 [Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2023;12(2):46-54 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20231202146
- Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):3014 [Kochetkov AI, Klepikova MV, Ostroumova OD. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):3014 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3014

Статья поступила в редакцию /

The article received:

23.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Известный и неизвестный гимекромон

Е.Ю. Плотникова✉

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Гимекромон (4-MU) является признанным средством, применяемым в настоящее время в клинической практике. С 1960 г. гимекромон используют во многих странах как холеретик и холеспазмолитик, это одобренный для применения у людей при патологии билиарного тракта препарат. В обзоре представлены как традиционные европейские и отечественные исследования селективного спазмолитического и желчегонного свойств гимекромона, благодаря которым гимекромон является препаратом выбора для лечения заболеваний желчевыводящих путей, так и новые фундаментальные и клинические исследования многочисленных плейотропных эффектов 4-MU, связанных с ингибированием гиалуроновой кислоты и многими другими свойствами этой интересной молекулы. К ним относятся антибактериальные, противовирусные и неспецифические противовоспалительные эффекты. Продемонстрированы положительные результаты при нарушениях углеводного и липидного обменах, при аутоиммунных заболеваниях, болезнях печени, сердца, почек. Представлены многочисленные исследования in vitro и in vivo при раках поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, пищевода, молочной железы, печени, яичников, костей, при метастатических поражениях, лейкемии, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Показано назначение гимекромона не только в качестве холеретика и холеспазмолитика, но и как холесептика при холангитах, хронических холециститах, в том числе при описторхозе, что не противоречит его инструкции. На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат с гимекромомом – Одекромон® (таблетки 200 мг), который «пришел» на смену оригинальному препарату и является его полноценным генериком.

Ключевые слова: гимекромон, холеретик, холеспазмолитик, дисфункция желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Плотникова Е.Ю. Известный и неизвестный гимекромон. Consilium Medicum. 2024;26(5):324–330.

DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202877

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Known and unknown hymecromone: A review

Ekaterina Yu. Plotnikova✉

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Hymecromone (4-MU) is a recognized agent currently used in clinical practice. Since 1960, hymecromone has been used in many countries as a choleric and cholelitholytic, a drug approved for use in humans with biliary tract disorders. The review presents both traditional European and Russian studies of the selective antispasmodic and choleric properties of hymecromone, due to which hymecromone is the drug of choice for the treatment of biliary tract diseases, as well as new fundamental and clinical studies of numerous pleiotropic effects of 4-MU associated with inhibition of hyaluronic acid and many other properties of this exciting molecule. These include antibacterial, antiviral, and nonspecific anti-inflammatory effects. Positive results have been demonstrated in carbohydrate and lipid metabolism disorders, autoimmune diseases, as well as liver, heart, and kidney diseases. Numerous in vitro and in vivo studies have been presented in pancreatic, prostate, skin, esophagus, breast, liver, ovary, bone cancers, metastatic lesions, leukemia, autoimmune and inflammatory diseases. Hymecromone is indicated not only as a choleric and cholelitholytic but also as a cholelitholytic in cholangitis and chronic cholecystitis, including opisthorchiasis, which does not disagree with its label. Odecromone® (hymecromone, tablets 200 mg) is available on the Russian market; it replaced the originator drug and is its fully equivalent generic.

Keywords: hymecromone, choleric, cholelitholytic, biliary tract dysfunction, gallstone disease, postcholecystectomy syndrome, hyaluronic acid

For citation: Plotnikova EYu. Known and unknown hymecromone: A review. Consilium Medicum. 2024;26(5):324–330.

DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202877

Введение

Гимекромон (4-MU) является признанным средством, применяемым в настоящее время в клинической практике. Его используют во многих странах как холеретик и холеспазмолитик. Несмотря на то что гимекромон является производным кумарина, он не обладает антикоагулянтными свойствами. С 1960 г. гимекромон является одобренным препаратом для применения у людей при дискинезии желчевыводящих путей – ДЖВП (первоначальная справочная дата Европейского союза 27.07.1960). В России препарат выпускают в виде таблеток с рекомендованной дозой 200–400 мг 3 раза в сутки. В Европе режим дозирования для взрослых превышает рекомендованные в России дозы и составляет до 800 мг 3 раза в сутки внутрь с разрешенной максимальной суточной дозой 2400 мг/сут. Гимекромон, или ги-

доксиметилкумарин, имеет химическую формулу $C_{10}H_8O_3$ и множество синонимов (Im94; 4-MU; Eurogae; Medilla; Bilcolic; Bilicant; Coumarin 4; Hymecromon; Cantabilin; Hymecromone; Imechromone; 4-Methylumbelliferone; 4-Methylumbelliferone; Beta-methylumbelliferone; 4-Methyl-7-hydroxycoumarin; 7-Hydroxy-4-methylcoumarin; 7-hydroxy-4-methylbenzopyrone; 7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-3-chromene; 7-hydroxy-4-methyl-2h-1-benzopyran-2-on; 7-hydroxy-4-methyl-2h-1-benzopyren-2-on; 7-Hydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-one; 2H-1-Benzopyran-2-one, 7-hydroxy-4-methyl; 7-hydroxy-4-methyl-2,h-1-benzo-pyran-2-one; 2H-1-Benzopyran, 7-hydroxy-4-methyl-2-oxo; 2H-1-Benzopyren-2-one, 7-hydroxy-4-methyl) [1]. Обзор сделан с помощью поиска основных синонимов, а не только международного непатентованного названия.

Информация об авторе / Information about the author

✉ Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, рук. курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru

✉ Ekaterina Yu. Plotnikova – D. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University. E-mail: eka-pl@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6150-1808

Клиническая фармакология гимекромона

Гимекромон интенсивно метаболизируется, <1% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболизм препарата происходит в печени путем конъюгации либо с глюкуроновой кислотой до 4-метилумбеллиферил-глюкуронида (4-MUG), либо с сульфатом до 4-метилумбеллиферилсульфата (4-MUS). Глюкуронид является преобладающим метаболитом, на который приходится более 90% его метаболизма, он более гидрофильный и выводится с желчью и мочой. Выведенный с желчью 4-MUG подвергается дальнейшей энтерогепатической рециркуляции с реабсорбцией из кишечника и окончательно выводится с мочой через почки. Это подтверждается фармакокинетическим исследованием, проведенным со здоровыми добровольцами, в котором 93% однократной внутривенной дозы гимекромона выводилось в виде метаболита 4-MUG с мочой [2]. Биодоступность при пероральном приеме, оцененная по относительным площадям под кривыми зависимости концентрации гимекромона в плазме крови от времени после перорального и внутривенного введения гимекромона, не зависит от дозы и составляет $1,8 \pm 0,6\%$ [3].

Гимекромон – холеретик и холеспазмолитик

Опубликован ряд клинических исследований по применению гимекромона у пациентов, включая рандомизированные плацебо-контролируемые, и все они продемонстрировали превосходную эффективность и безопасность при кратковременном пероральном приеме утвержденных доз [4]. При этом отмечается хорошая переносимость препарата, у 182 пациентов, которые наблюдались в этих клинических исследованиях, серьезных побочных эффектов от применения гимекромона не зарегистрировано. Получены неизменные значения содержания желчных кислот в сыворотке крови после приема гимекромона по сравнению с плацебо, вместе с расширением общего желчного протока после приема гимекромона, что указывало на независимое от желчных кислот влияние гимекромона на секрецию желчи [5].

Ряд клинических отечественных исследований по применению гимекромона подтвердили его эффективность при патологии билиарного тракта. Профессор О.Н. Минушкин и соавт. наблюдали 90 пациентов с различной патологией билиарного тракта (желчнокаменная болезнь – ЖКБ, дисфункция желчевыводящих протоков и сфинктера Одди, бескаменный холецистит, сладж желчного пузыря – ЖП). Всем пациентам назначали гимекромон в дозе от 200 до 400 мг 3 раза в сутки. Болевой билиарный синдром купировался у всех пациентов в течение недели, восстановилась функция ЖП и сфинктера Одди. При этом существенного влияния на нормальную сократительную способность ЖП не наблюдалось, что делает гимекромон безопасным препаратом для пациентов с ЖКБ. По мере восстановления сократительной способности ЖП у большинства больных (50–70%) исчезал осадок в полости ЖП [6]. Профессор Э.П. Яковенко и соавт. назначали гимекромон пациентам с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии в дозе 200–400 мг 3 раза в сутки в течение 1–3 нед. Такая схема продемонстрировала хорошее регулирующее воздействие на тонус сфинктера Одди [7]. Профессор В.А. Максимов и соавт. и ряд других отечественных исследователей применяли гимекромон от 600 до 1200 мг/сут у пациентов при постхолецистэктомическом синдроме. В своих работах они пришли к единому мнению, что гимекромон во всех случаях оказывал спазмолитическое действие на сфинктер Одди, усиливал энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, уменьшал патологическую симптоматику при хорошей переносимости [8–12].

В отечественной литературе описаны исследования по применению гимекромона при билиарнозависимом панкреатите. Гимекромон в этих исследованиях хорошо пе-

реносился пациентами, в короткий срок нормализовал моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купировал болевой синдром и билиарную диспепсию у больных с хроническим панкреатитом, демонстрируя высокую безопасность [13, 14].

Исследования выявили наиболее распространенные побочные эффекты при лечении гимекромона – это диарея и/или другие легкие желудочно-кишечные симптомы. Диарея возникала у 1–10% пациентов и зависела от дозы. Наибольшей зарегистрированной продолжительностью приема гимекромона было пероральное введение в дозе 1200 мг/сут (400 мг 3 раза в сутки) в течение 3 мес у 20 участников с ДЖВП. Переносимость и безопасность более длительных курсов гимекромона не известны, однако это необходимо официально установить, учитывая потенциальную потребность в длительном хроническом лечении в качестве терапии при воспалительных или аутоиммунных состояниях, описанных ниже.

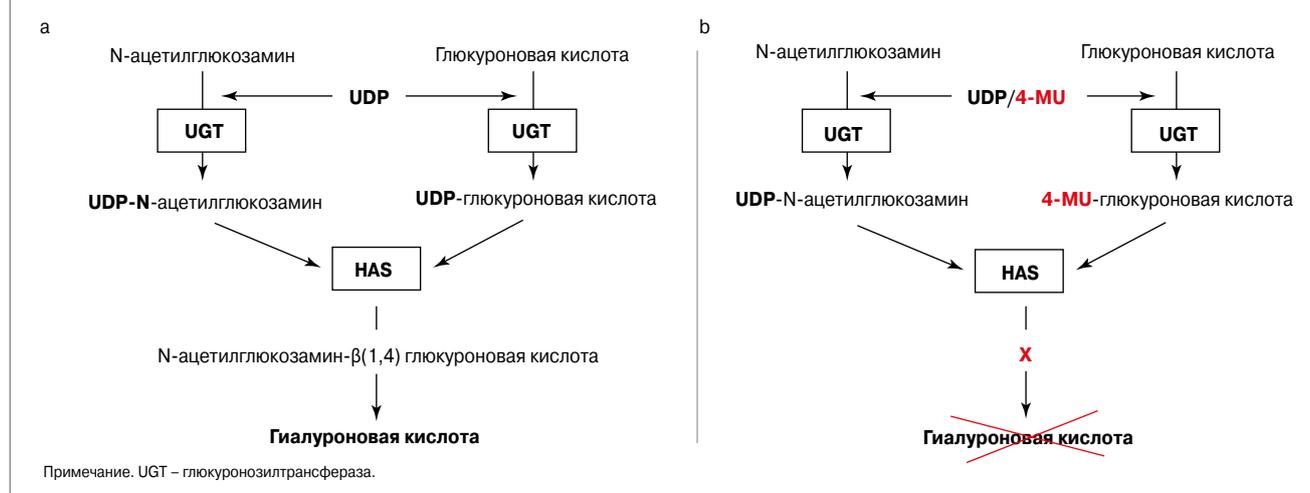
Противомикробная активность гимекромона

Антибактериальные свойства кумаринов впервые признаны в 1945 г., когда А. Goth провел исследование с дикумаролом и обнаружил, что он подавляет рост нескольких штаммов бактерий [15]. Тогда предположили, что кумарины с антибактериальной активностью действуют избирательно против грамположительных микроорганизмов. Е. Melliou и соавт. [16] изучали антибактериальную активность пиранокумаринов с использованием метода диффузии на агаровом диске. В исследовании оценивали антибактериальную активность 26 производных кумарина (в том числе и 4-MU). В результате было показано, что 3-карбоксильные производные обладают значительной активностью с минимальными ингибирующими концентрациями в отношении 14 из 15 протестированных микроорганизмов [17]. М. El-Attar и соавт. тестировали синтез различных комплексов взаимодействия ципрофлоксацина гидрохлорида и производного кумарина 7-гидрокси-4-метилкумарина с Zr(IV) против некоторых патогенов человека и фитопатогенов, включая три грамположительные бактерии (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Brevibacterium otitidis*) и три грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*). Обнаружено, что синтезированные соединения обладают выраженным бактерицидным действием против всех протестированных штаммов бактерий [18].

Серия 4-метил-7-О-замещенных кумаринов синтезирована и оценена на антимикробную активность *in vitro* в отношении двух грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* и *B. subtilis*), четырех грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus vulgaris*) и трех штаммов грибов (*Candida albicans*, *Cryptococcus terreus* и *Saccharomyces cerevisiae*) методом двукратного последовательного разведения. Результаты биоактивного анализа показали, что некоторые из синтезированных кумаринов проявляли сопоставимую или даже лучшую антибактериальную и противогрибковую активность в отношении тестируемых штаммов по сравнению с препаратами сравнения эритромицином, новобиоцином и амфотерицином В [19].

Р. McKallip и соавт. исследовали потенциальное применение ингибитора синтеза гиалуроновой кислоты (ГК) 4-MU при остром воспалении легких, индуцированном бактериальными эндотоксинами, так называемыми липополисахаридами (LPS). Культивирование LPS-активированных иммунных клеток с 4-MU приводило к снижению пролиферации и продукции цитокинов и увеличению апоптоза по сравнению с необработанными клетками. Применение 4-MU у мышей привело к защите от повреждения легких, вызванного LPS. В частности, 4-MU снижал уровень РНК-мессенджера синтеза ГК, индуцируемой LPS,

Рис. 1. Механизм ингибирования синтеза ГК гимекромном, UDP-глюкозопирофосфорилилаза-2: а – нормальный способ синтеза ГК; б – 4-MU связывается с глюкуроновой кислотой вместо уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UDP), поэтому гиалуронан-синтазы (HAS) не могут синтезировать ГК [4].



уменьшал проницаемость легких и продукцию провоспалительных цитокинов. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что использование 4-MU может быть эффективным средством лечения воспалительной реакции после воздействия LPS [20].

H. Barnes и соавт. предложили потенциальные терапевтические препараты в качестве средства лечения COVID-19, включая препарат нового назначения гимекромон. Авторы пришли к выводу, что ГК является многообещающей потенциальной терапевтической мишенью для лечения COVID-19 [21]. В легких 4-MU снижал уровень ГК и улучшал течение заболевания на мышинных моделях легочной инфекции [22], метастазов в легкие [23], легочной гипертензии [24] и легочного фиброза [25]. Исследования показали, что иммуносупрессивный эффект 4-MU в значительной степени опосредован ингибированием презентации антигена и индукцией противовоспалительных Foxp3+ Treg-факторов [4]. Недавно завершено клиническое исследование 4-MU на здоровых добровольцах, которое продемонстрировало снижение уровня ГК в мокроте при дозировках препарата, одобренных в настоящее время в Европе. Это говорит о возможности использования 4-MU для подавления выработки ГК и предотвращения формирования фиброза при COVID-19 [26].

ГК представляет собой гликозаминогликан внеклеточного матрикса. Она играет множество ролей в нормальном функционировании и развитии тканей, включая обеспечение поддержки и закрепления клеток, облегчение межклеточной сигнализации и облегчение передвижения клеток и миграции [27]. ГК в организме человека представлена высокомолекулярной ГК и низкомолекулярной ГК (LMW-ГК). ГК, находящаяся в кровотоке, быстро разрушается, в то время как ГК, связанная с белками и внедренная в ткани, такие как суставы, базальные мембраны и стекловидное тело глаза, живет дольше [28]. Более длинные полимеры высокомолекулярной ГК обычно преобладают в большинстве тканей в стационарных условиях, в то время как более короткие полимеры LMW-ГК преобладают в очагах активного воспаления [29]. В свете этих ассоциаций размер LMW-ГК был назван естественным биосенсором состояния целостности тканей [30]. Уровни LMW-ГК значительно повышены в поврежденных тканях, при этом их выработка увеличивается в 80 раз [31]. Поскольку LMW-ГК обладает высокой гигроскопичностью [32], повышенная выработка LMW-ГК вызывает отек в местах повреждения. В соответствии с этим, LMW-ГК участвует в изменении проницаемости сосудов [33], адгезии и выхо-

де лейкоцитов [34] в ткани и их миграции [35]. LMW-ГК стимулирует местные воспалительные реакции, действуя как провоспалительный «сигнал опасности», или молекулярный паттерн, связанный с повреждением, посредством воздействия на передачу сигналов Toll-подобного рецептора [36, 37]. LMW-ГК способствует активации и созреванию дендритных клеток [38], стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , 6, 12, фактор некроза опухоли α , несколькими типами клеток [39], стимулирует экспрессию хемокинов и транспорт клеток [40], способствует их пролиферации [41, 42] и ангиогенезу [43]. В свете этих и других данных [44] представляется вероятным, что метаболизм и катаболизм LMW-ГК способствуют поддержанию воспаления во многих тканях, нарушению аутоиммунитета, а также росту опухолей и метастазированию, возникает большой интерес к выявлению фармакологических средств для ингибирования синтеза ГК. Одним из таких средств, которому уделяют большое внимание, является 4-MU, или гимекромон.

Гимекромон – ингибитор ГК

Во многих исследованиях показано, что 4-MU конкурентно ингибирует выработку ГК во многих клеточных линиях и типах тканей как *in vitro*, так и *in vivo* (рис. 1) [45–47].

Противоопухолевая активность гимекромона

4-MU обычно описывается как специфический ингибитор синтеза ГК [48]. Растет число исследований с использованием 4-MU для ингибирования гиалуронана, или ГК. Эти исследования примечательны благодаря центральной роли ГК во многих патофизиологических процессах, включая воспаление и онкологические заболевания, а также из-за потенциальной полезности применения 4-MU. В настоящее время наибольший опыт применения 4-MU накоплен в линиях раковых клеток и на моделях *in vivo*. В 2006 г. опубликовано первое исследование *in vivo*, изучавшее влияние 4-MU на рак поджелудочной железы [49]. Сегодня проводятся многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* при раках поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, пищевода, молочной железы, печени, яичников, костей, при метастатических поражениях, лейкемии, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что 4-MU ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию множества типов раковых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [4].

Большинство из этих эффектов согласуются с тем, что известно о физиологической роли ГК в нормальном росте

и дифференцировке, и тем, как многие опухоли создают богатые ГК-матрицы, способствующие их собственному росту и метастазированию. Например, в соответствии с ролью ГК в путях выживания клеток, применение 4-MU связано с останковкой роста и апоптозом опухолевых клеток [50]. В соответствии с установленной ролью ГК в ангиогенезе, сообщается, что лечение 4-MU подавляет рост новых кровеносных сосудов, достаточный для образования метастазов [51, 52].

R. Saga и соавт. исследовали *in vitro* радиосенсибилизирующие эффекты 4-MU при фибросаркоме человека. Противоопухолевый эффект был значительно выше при сочетании 4-MU-лечения с рентгенотерапией, чем только при рентгеновском облучении, усиление уничтожения опухолевых клеток в сочетании с 4-MU было наибольшим в диапазоне промежуточных доз около 4 Гр [53].

M. Diaz и соавт. получили результаты, расширяющие знания о 4-MU как потенциальном средстве лечения острого лейкоза. Они впервые сообщили о существовании подавляющего опухоль действия 4-MU на клеточные линии острого лейкоза человека, которые не зависят от его роли ингибитора синтеза ГК. Авторы продемонстрировали выраженный противоопухолевый эффект 4-MU на клетки глиобластомы отдельно и в комбинации с химиотерапией и впервые доказали влияние 4-MU на модели, устойчивые к темозоломиду, продемонстрировав, что 4-MU будет потенциальной терапевтической альтернативой для улучшения терапии глиобластомы даже у пациентов с резистентностью к темозоломиду [54].

Ряд авторов продемонстрировали, что 4-MU можно использовать в качестве эффективной терапии гепатоцеллюлярной карциномы [55–57]. D. Vitale и соавт. в недавнем обзоре пишут, что 4-MU снижает доступность субстратов ГК и ингибирует активность различных синтаз ГК. Однако наблюдался эффект, не зависящий от синтеза ГК. 4-MU действует как ингибитор роста опухоли при различных типах рака. В частности, 4-MU воздействует на способность опухолевых клеток к пролиферации, миграции и инвазии, а также ингибирует прогрессирование раковых стволовых клеток и развитие лекарственной устойчивости. Кроме того, 4-MU воздействует не только на опухолевые клетки, но и на другие компоненты микроокружения опухоли. В частности, 4-MU потенциально может воздействовать на иммунные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, а также на проопухолевые процессы, такие как ангиогенез. Большинство этих воздействий согласуется с измененными функциями ГК во время прогрессирования опухоли и может быть прервано действием 4-MU. Хотя потенциальное преимущество 4-MU в качестве вспомогательного средства в терапии рака может повысить терапевтическую эффективность и снизить токсичность других противоопухолевых средств, наибольшей проблемой является отсутствие научных доказательств, подтверждающих его одобрение [58].

Влияние гимекромона на воспаление и аутоиммунитет

Существуют исследования по оценке влияния ингибирования синтеза 4-MU и ГК на воспаление и аутоиммунитет. R. McKallip и соавт. сообщили, что использование 4-MU предотвращало повреждение легких и снижало уровень воспалительных цитокинов на мышечных моделях острого повреждения легких, опосредованного стафилококковым энтеротоксином [22] и липополисахаридами [20]. Использовался 4-MU и для ингибирования продукции ГК некоторыми патогенами человека и их взаимодействия с клетками человека *in vitro* [59, 60]. Применение 4-MU было эффективным в модели коллаген-индуцированного артрита, где оно улучшало показатели заболевания и снижало экспрессию матриксных металлопротеаз [61]. Совсем

недавно продемонстрировано, что 4-MU предотвращает и лечит заболевание на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, где он увеличивал популяции регуляторных Т-клеток и выделял дифференцировку Т-клеток от патогенных подмножеств Т-хелперов-1 к непатогенным подмножествам Т-хелперов-2 [62].

D. Vigetti и соавт. показали, что 4-MU активно ингибировал миграцию сосудистых гладкомышечных клеток аорты человека. Помимо снижения синтеза ГК и миграции клеток 4-MU снижал пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток аорты человека, подтверждая, что может оказывать вазопротекторное действие [52].

N. Nagy и соавт. выявили, что дисфункция и гибель β -клеток поджелудочной железы являются центральными в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Они показали новую роль полимера воспалительного внеклеточного матрикса ГК в этой патофизиологии, так как в здоровых островках поджелудочной железы присутствовали низкие концентрации ГК. Эти данные указывали на роль накопления ГК в патогенезе диабета, предполагая, что она может быть жизнеспособной мишенью для уменьшения потери β -клеток при сахарном диабете 2-го типа. Применение 4-MU позволило сохранить гликемический контроль и концентрацию инсулина у испытуемых мышей. Эти данные особенно интересны, потому что 4-MU уже является одобренным препаратом, который может ускорить перенос этих результатов в клинические исследования [63].

Фармакологические исследования последних лет демонстрируют, что 4-MU обладает разнообразными эффектами, такими как антидиабетический, противораковый, противоионный, противоревматоидный при артрите, нейропротекция, улучшение состояния печени, почек и тканей миокарда. Механизмы действия 4-MU включают ингибирование окислительного стресса, воспаления и апоптоза, улучшение резистентности к инсулину, гипертрофию миокарда и фиброз тканей, в дополнение к регуляции уровня глюкозы в крови и липидного обмена. Среди механизмов действия ингибирование окислительного стресса и воспаления является наиболее важным [64, 65].

Отечественные и израильские исследователи совместно провели транскриптомный анализ, который выявил изменения в экспрессии генов, участвующих в метаболизме желчных кислот, глюконеогенезе и иммунном ответе [66]. Обнаружено, что применение 4-MU снижает накопление гранул гликогена в печени, демонстрируя антифибротическую активность. 4-MU имеет множество мишеней и может регулировать клеточный метаболизм, модулируя передачу сигналов через ядерные рецепторы. Авторы постулировали, что 4-MU влияет на метаболизм липидов, выработку цитокинов, антиоксидантную активность и апоптоз в иммунных клетках. Анализ продемонстрировал, что 4-MU модулирует функциональную активность по меньшей мере 45 белков, в основном факторов транскрипции и ферментов. Эти белки экспрессируются в 51 типе клеток человека, включая иммунные клетки, что объясняет широкий спектр биологических эффектов при приеме 4-MU. Согласно полученным данным, 4-MU модулировал активность по меньшей мере 13 ядерных рецепторов, а именно факторов транскрипции, которые регулируют различные метаболические пути и иммунные реакции. Анализ общедоступных данных показал, что лечение 4-MU приводило к активации путей реакции клеток на стресс через факторы транскрипции HIF1A, NFkB, NFE2L2 и ATF6. Кроме того, воздействие 4-MU активировало несколько лизосомальных ферментов, участвующих в расщеплении гликолипидов и гликогена (GAA, GBA, GALC и GLA). Применение 4-MU значительно влияло и на экспрессию генов, участвующих в метаболизме желчных кислот. Результаты исследования показали усиление регуляции факторов транскрипции Hhex и Jun, регулирующих превращение холестерина в желчные кислоты,

и снижение регуляции фермента Сур7a1, ограничивающего скорость синтеза желчных кислот по классическому пути [67–69]. Экспрессия Сур7a1 жестко регулируется, она индуцируется питанием и подавляется высокими уровнями желчной кислоты в сыворотке крови за счет активации фарнезоидного X-рецептора NR1H4. Такая ауторегуляторная петля контролирует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и поддерживает постоянный уровень циркулирующей желчной кислоты [70]. Это открытие, по мнению авторов, согласуется с данными биоанализа PubChem, в которых четко указано, что 4-MU является неспецифическим лигандом для ядерных рецепторов, включая NR1H4. Авторы также наблюдали несомненное снижение регуляции иммуноассоциированных генов, участвующих в передаче сигналов интерферона [66].

Заключение

Таким образом, в обзоре представлены хорошо изученные терапевтические эффекты гимекромона, или 4-MU, такие как холеретический и холеспазмолитический, его высокая эффективность в лечении различных заболеваний желчевыводящих путей. Описан ряд плейотропных, не менее важных эффектов – подавление синтеза ГК (антифибротический), ингибирование окислительного стресса, воспаления и апоптоза, улучшение резистентности к инсулину, регуляция уровня глюкозы в крови и липидного обмена, противораковый, противоионный, противоревматоидный, нейропротекторный, улучшение состояния печени, почек и тканей миокарда. Гимекромон сегодня переживает ренессанс, исследуется во многих направлениях как фундаментальной, так и клинической медицины. Пероральное применение гимекромона можно рекомендовать при многих патологиях билиарного тракта, таких как ДЖВП, хронический холецистит, холангит, билиарный сладж, ЖКБ и постхолецистэктомический синдром. Важно отметить, что при применении гимекромона у пациентов с холангитами и хроническими холециститами эффективность препарата обусловлена не только селективным спазмолитическим и холеретическим действием но, по-видимому, и наличием у гимекромона противовоспалительного действия, которое вносит дополнительный вклад в эффективность терапии этих пациентов. На отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат с гимекромон – Одекромон® (таблетки 200 мг), который «пришел» на смену оригинальному препарату и является его полноценным генериком, выпускается из аналогичной субстанции и имеет 3 фасовки, удобные для пациентов.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that there is no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Литература/References

1. ChemBK. Available at: <https://www.chembk.com/en/chem/7-Hydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-one>. Accessed: 26.06.24.
2. Garrett ER, Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci*. 1994;83(1):115-6. DOI:10.1002/jps.2600830128

3. Garrett ER, Venitz J, Eberst K, Cerda JJ. Pharmacokinetics and bioavailabilities of hymecromone in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 1993;14(1):13-39. DOI:10.1002/bdd.2510140103
4. Nagy N, Kuipers HF, Frymoyer AR, et al. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol*. 2015;6:123. DOI:10.3389/fimmu.2015.00123
5. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, et al. Gallensäure-unabhängige Wirkung von Hymecromon auf die Gallesekretion und die Motilität der Gallenwege [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(34–35):1938-43 [Article in German]. DOI:10.1055/s-2005-872606
6. Минушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией. *Фарматека*. 2010;(2):61-5 [Minushkin ON. Odeston v lechenii bol'nykh biliarnoi disfunktsiei. *Farmateka*. 2010;(2):61-5 (in Russian)].
7. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Кальнова С.Б. Одестон в терапии заболеваний билиарного тракта. *Практикующий врач*. 2001;19(1):30-2 [Iakovenko EP, Agafonova NA, Kal'nova SB. Odeston v terapii zabolevanii biliarnogo trakta. *Praktikuiushchii Vrach*. 2001;19(1):30-2 (in Russian)].
8. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., и др. О влиянии гимекромона на моторную функцию билиарного тракта у больных с постхолецистэктомическим синдромом. *Лечащий врач*. 2008;(2):76-7 [Maksimov VA, Buntin SE, Buntina VG, et al. O vlianii gimekromona na motornuiu funktsiiu biliarnogo trakta u bol'nykh s postkholestektomicheskim sindromom. *Lechashchii Vrach*. 2008;(2):76-7 (in Russian)].
9. Барышникова Н.В., Соусова Я.В. Эффективность монотерапии Гимекромон-СЗ в лечении пациентов с различной патологией билиарного тракта. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):14-20 [Baryshnikova NV, Sousova YaV. Effectiveness of Hymecromone monotherapy in treatment of patients with various pathologies of biliary tract. *Medical Alphabet*. 2021;(40):14-20 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-40-14-20
10. Никитин И.Г., Саликов А.В., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. Монотерапия гимекромонем пациентов с патологией билиарного тракта: клиническая эффективность и профиль безопасности. *Лечебное дело*. 2023;(3):34-40 [Nikitin IG, Salikov AV, Fedorov IG, Ilchenko LYu. Hymecromone Monotherapy in Patients with Biliary Tract Disorders: Clinical Efficacy and Safety Profile. *Lechebnoe Delo*. 2023;(3):34-40 (in Russian)].
11. Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):34-8 [Bordin DS, Dubtsova EA, Selezneva EYa, et al. Efficacy and Safety of Hymecromone Various Doses in Patients Who Have Undergone Cholecystectomy. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2021;17(39):34-8 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
12. Поленов А.М., Погромов А.П. Гимекромон (одестон) в терапии больных с постхолецистэктомической дисфункцией сфинктера Одди. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(5):163-4 [Polenov AM, Pogromov AP. Gimekromon (odeston) v terapii bol'nykh s postkholestektomicheskoi disfunktsiei sfinktera Oddi. *Ekspierimetal'naia i Klinicheskaja Gastroenterologija*. 2003;(5):163-4 (in Russian)].
13. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., и др. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):26-35 [Okhlobystin AV, Tatarkina MA, Okhlobystina OZ, et al. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):26-35 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
14. Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г. Эффективность Одестона в лечении больных хроническим панкреатитом. *Фарматека*. 2009;13:72-4 [Maksimov VA, Buntin SE, Buntina VG. Effektivnost' Odestona v lechenii bol'nykh khronicheskim pankreatitom. *Farmateka*. 2009;13:72-4 (in Russian)].
15. Goth A. The antibacterial properties of dicumarol. *Science*. 1945;101(2624):383. DOI:10.1126/science.101.2624.383
16. Melliou E, Magiatis P, Mitaku S, et al. Natural and synthetic 2,2-dimethylpyranocoumarins with antibacterial activity. *J Nat Prod*. 2005;68(1):78-82. DOI:10.1021/np0497447
17. Kawase M, Varu B, Shah A, et al. Antimicrobial activity of new coumarin derivatives. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(1):67-71. DOI:10.1055/s-0031-1300004
18. El-Attar MS, Sadeek SA, Abd El-Hamid SM, Elshafie HS. Spectroscopic Analyses and Antimicrobial Activity of Novel Ciprofloxacin and 7-Hydroxy-4-methylcoumarin, the Plant-Based Natural Benzopyrone Derivative. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):8019. DOI:10.3390/ijms23148019
19. Singh LK, Priyanka, Singh V, Katiyar D. Design, synthesis and biological evaluation of some new coumarin derivatives as potential antimicrobial agents. *Med Chem*. 2015;11(2):128-34. DOI:10.2174/1573406410666140902110452
20. McKallip RJ, Ban H, Uchakina ON. Treatment with the hyaluronic Acid synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone suppresses LPS-induced lung inflammation. *Inflammation*. 2015;38(3):1250-9. DOI:10.1007/s10753-014-0092-y
21. Barnes HW, Demirdjian S, Haddock NL, et al. Hyaluronan in the pathogenesis of acute and post-acute COVID-19 infection. *Matrix Biol*. 2023;116:49-66. DOI:10.1016/j.matbio.2023.02.001
22. McKallip RJ, Hagele HF, Uchakina ON. Treatment with the hyaluronic acid synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone suppresses SEB-induced lung inflammation. *Toxins (Basel)*. 2013;5(10):1814-26. DOI:10.3390/toxins5101814

23. Arai E, Nishida Y, Wasa J, et al. Inhibition of hyaluronan retention by 4-methylumbelliferone suppresses osteosarcoma cells in vitro and lung metastasis in vivo. *Br J Cancer*. 2011;105(12):1839-49. DOI:10.1038/bjc.2011.459
24. Collum SD, Chen NY, Hernandez AM, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis attenuates pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19):3284-301. DOI:10.1111/bph.13947
25. Collum SD, Molina JG, Hanmandlu A, et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Dis Model Mech*. 2019;12(5):dmm038711. DOI:10.1242/dmm.038711
26. Yang S, Ling Y, Zhao F, et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):91. DOI:10.1038/s41392-022-00952-w
27. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(1):221-64. DOI:10.1152/physrev.00052.2009
28. Itano N, Atsumi F, Sawai T, et al. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(6):3609-14. DOI:10.1073/pnas.052026799
29. Ruppert SM, Hawn TR, Arrigoni A, et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Immunity Res*. 2014;58(2-3):186-92. DOI:10.1007/s12026-014-8495-2
30. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006;85(8):699-715. DOI:10.1016/j.jcb.2006.05.009
31. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(2):A1-7. DOI:10.1038/icb.1996.32
32. Scott JE. Supramolecular organization of extracellular matrix glycosaminoglycans, in vitro and in the tissues. *FASEB J*. 1992;6(9):2639-45.
33. Tasanarong A, Khositseth S, Thitiarchakul S. The mechanism of increased vascular permeability in renal ischemic reperfusion injury: potential role of angiotensin-1 and hyaluronan. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(9):1150-8.
34. Khan AI, Kerfoot SM, Heit B, et al. Role of CD44 and hyaluronan in neutrophil recruitment. *J Immunol*. 2004;173(12):7594-601. DOI:10.4049/jimmunol.173.12.7594
35. Evanko SP, Potter-Perigo S, Bollyky PL, et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol*. 2012;31(2):90-100. DOI:10.1016/j.matbio.2011.10.004
36. Powell JD, Horton MR. Threat matrix: low-molecular-weight hyaluronan (HA) as a danger signal. *Immunol Res*. 2005;31(3):207-18. DOI:10.1385/IR:31:3:207
37. Tesar BM, Jiang D, Liang J, et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am J Transplant*. 2006;6(11):2622-35. DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x
38. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002;195(1):99-111. DOI:10.1084/jem.20001858
39. Bollyky PL, Wu RP, Falk BA, et al. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):7938-43. DOI:10.1073/pnas.1017360108
40. Horton MR, Burdick MD, Strieter RM, et al. Regulation of hyaluronan-induced chemokine gene expression by IL-10 and IFN-gamma in mouse macrophages. *J Immunol*. 1998;160(6):3023-30.
41. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, et al. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol*. 2006;177(2):1272-81. DOI:10.4049/jimmunol.177.2.1272
42. Zheng L, Riehl TE, Stenson WF. Regulation of colonic epithelial repair in mice by Toll-like receptors and hyaluronan. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2041-51. DOI:10.1053/j.gastro.2009.08.055
43. Gao F, Liu Y, He Y, et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. *Matrix Biol*. 2010;29(2):107-16. DOI:10.1016/j.matbio.2009.11.002
44. Gao F, Koenitzer JR, Tobolewski JM, et al. Extracellular superoxide dismutase inhibits inflammation by preventing oxidative fragmentation of hyaluronan. *J Biol Chem*. 2008;283(10):6058-66. DOI:10.1074/jbc
45. Rilla K, Pasonen-Seppänen S, Rieppo J, et al. The hyaluronan synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone prevents keratinocyte activation and epidermal hyperproliferation induced by epidermal growth factor. *J Invest Dermatol*. 2004;123(4):708-14. DOI:10.1111/j.0022-202X.2004.23409.x
46. Kultti A, Pasonen-Seppänen S, Jauhainen M, et al. 4-Methylumbelliferone inhibits hyaluronan synthesis by depletion of cellular UDP-glucuronic acid and downregulation of hyaluronan synthase 2 and 3. *Exp Cell Res*. 2009;315(11):1914-23. DOI:10.1016/j.yexcr.2009.03.002
47. Yoshihara S, Kon A, Kudo D, et al. A hyaluronan synthase suppressor, 4-methylumbelliferone, inhibits liver metastasis of melanoma cells. *FEBS Lett*. 2005;579(12):2722-6. DOI:10.1016/j.febslet.2005.03.079
48. Clarkin CE, Allen S, Wheeler-Jones CP, et al. Reduced chondrogenic matrix accumulation by 4-methylumbelliferone reveals the potential for selective targeting of UDP-glucose dehydrogenase. *Matrix Biol*. 2011;30(3):163-8. DOI:10.1016/j.matbio.2011.01.002
49. Nakazawa H, Yoshihara S, Kudo D, et al. 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthase suppressor, enhances the anticancer activity of gemcitabine in human pancreatic cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(2):165-70. DOI:10.1007/s00280-005-0016-5
50. Saito T, Tamura D, Nakamura T, et al. 4-methylumbelliferone leads to growth arrest and apoptosis in canine mammary tumor cells. *Oncol Rep*. 2013;29(1):335-42. DOI:10.3892/or.2012.2100
51. García-Vilas JA, Quesada AR, Medina MÁ. 4-methylumbelliferone inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *J Agric Food Chem*. 2013;61(17):4063-71. DOI:10.1021/jf303062h
52. Vignetti D, Rizzi M, Viola M, et al. The effects of 4-methylumbelliferone on hyaluronan synthesis, MMP2 activity, proliferation, and motility of human aortic smooth muscle cells. *Glycobiology*. 2009;19(5):537-46. DOI:10.1093/glycob/cwp022
53. Saga R, Matsuya Y, Takahashi R, et al. 4-Methylumbelliferone administration enhances radiosensitivity of human fibrosarcoma by intercellular communication. *Sci Rep*. 2021;11(1):8258. DOI:10.1038/s41598-021-87850-3
54. Díaz M, Pibuel M, Paglilla N, et al. 4-Methylumbelliferone induces antitumor effects independently of hyaluronan synthesis inhibition in human acute leukemia cell lines. *Life Sci*. 2021;287:120065. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120065
55. Weiz G, Molejon MI, Malvicini M, et al. Glycosylated 4-methylumbelliferone as a targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2022;42(2):444-57. DOI:10.1111/liv.15084
56. Piccioni F, Fiore E, Bayo J, et al. 4-methylumbelliferone inhibits hepatocellular carcinoma growth by decreasing IL-6 production and angiogenesis. *Glycobiology*. 2015;25(8):825-35. DOI:10.1093/glycob/cwv023
57. Rodríguez MM, Onorato A, Cantero MJ, et al. 4-methylumbelliferone-mediated polarization of M1 macrophages correlate with decreased hepatocellular carcinoma aggressiveness in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):6310. DOI:10.1038/s41598-021-85491-0
58. Vitale DL, Icardi A, Rosales P, et al. Targeting the Tumor Extracellular Matrix by the Natural Molecule 4-Methylumbelliferone: A Complementary and Alternative Cancer Therapeutic Strategy. *Front Oncol*. 2021;11:710061. DOI:10.3389/fonc.2021.710061
59. Kakizaki I, Takagaki K, Endo Y, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis in Streptococcus equi FM100 by 4-methylumbelliferone. *Eur J Biochem*. 2002;269(20):5066-75. DOI:10.1046/j.1432-1033.2002.03217.x
60. Jong A, Wu CH, Chen HM, et al. Identification and characterization of CPS1 as a hyaluronic acid synthase contributing to the pathogenesis of Cryptococcus neoformans infection. *Eukaryot Cell*. 2007;6(8):1486-96. DOI:10.1128/EC.00120-07
61. Yoshioka Y, Kozawa E, Urakawa H, et al. Suppression of hyaluronan synthesis alleviates inflammatory responses in murine arthritis and in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1160-70. DOI:10.1002/art.37861
62. Mueller AM, Yoon BH, Sadiq SA. Inhibition of hyaluronan synthesis protects against central nervous system (CNS) autoimmunity and increases CXCL12 expression in the inflamed CNS. *J Biol Chem*. 2014;289(33):22888-99. DOI:10.1074/jbc.M114.559583
63. Nagy N, Káber G, Sunkari VG, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis prevents β -cell loss in obesity-associated type 2 diabetes. *Matrix Biol*. 2023;123:34-47. DOI:10.1016/j.matbio.2023.09.003
64. Al-Majedy YK, Al-Amiry AA, Kadhum AA, Mohamad AB. Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156625. DOI:10.1371/journal.pone.0156625
65. Lin Z, Cheng X, Zheng H. Umbelliferone: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. *Inflammopharmacology*. 2023;31(4):1731-50. DOI:10.1007/s10787-023-01256-3
66. Tsitrina AA, Halimani N, Andreichenko IN, et al. 4-Methylumbelliferone Targets Revealed by Public Data Analysis and Liver Transcriptome Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2129. DOI:10.3390/ijms24032129
67. Li T, Francl JM, Boehme S, Chiang JY. Regulation of cholesterol and bile acid homeostasis by the cholesterol 7 α -hydroxylase/steroid response element-binding protein 2/microRNA-33a axis in mice. *Hepatology*. 2013;58(3):1111-21. DOI:10.1002/hep.26427
68. Xing X, Burgermeister E, Geisler F, et al. Hematopoietically expressed homeobox is a target gene of farnesoid X receptor in chenodeoxycholic acid-induced liver hypertrophy. *Hepatology*. 2009;49(3):979-88. DOI:10.1002/hep.22712
69. Gupta S, Stravitz RT, Dent P, Hylemon PB. Down-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) gene expression by bile acids in primary rat hepatocytes is mediated by the c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Biol Chem*. 2001;276(19):15816-22. DOI:10.1074/jbc.M010878200
70. Chiang JYL, Ferrell JM. Up to date on cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis. *Liver Res*. 2020;4(2):47-63. DOI:10.1016/j.livres.2020.05.001

Статья поступила в редакцию /

The article received:

02.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Фармкомпания «Промомед» победила в одной из номинаций на премии Smartpharma® Awards 2024

2024/6/20 состоялась церемония награждения Smartpharma® Awards 2024. Это фармацевтическая премия, где победителей выбирают только специалисты, регулярно рекомендуемые препарат посетителям аптек.

Ежегодно пополняется список кандидатов на премию Smartpharma® Awards. Номинантов отбирает экспертный совет, состоящий из сотрудников аптек, медицинских редакторов и отраслевых аналитиков. Затем на основе анонимного голосования выбирается победитель в каждой номинации. В этом году к голосованию приглашены более 28 500 представителей экспертного сообщества.

В номинации «Российское слабительное средство в форме микроклизм» 1-е место в 2024 г. заняла компания «Промомед» с препаратом Моделакс®-Н.

Людмила Ковальчук, директор по маркетингу и продажам: «Я рада, что награда досталась компании "Промомед". Для нас эта награда – признание. Признание работы всей компании по активному и профессиональному освоению внутреннего рынка и участию в программах импортозамещения».

Моделакс®-Н способствует размягчению твердого стула и опорожнению кишечника за короткий промежуток времени (от 5 до 15 минут). Действующие вещества препарата не усваиваются организмом, а выводятся вместе с калом.

Одним из приоритетных направлений развития группы компаний «Промомед» является постоянное совершенствование стандартов качества, связанных с разработкой, производством, хранением и реализацией лекарственных средств в соответствии с современными международными стандартами качества.

Компании группы «Промомед» занимают 1-е место в России по количеству проведенных медицинских исследований. Компания является лидером на рынке препаратов для лечения избыточного веса и ожирения, производит препараты для лечения ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и других социально значимых заболеваний.

У компании диверсифицированный портфель с более чем 330 регистрационными удостоверениями, при этом более 150 препаратов находится на разных этапах разработки. Портфель включает как брендовые препараты-блокбастеры, так и инновационные биотехнологические препараты, не имеющие аналогов на российском рынке.

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.



OMNIDOCTOR.RU

Роль синбиотиков в коррекции нарушений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки

М.Д. Ардатская[✉]

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

Аннотация

Микробиота кишечника (МК) принимает участие во всех метаболических процессах в организме человека, а ее состояние определяет течение патологических процессов. С дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера ассоциированы кишечные инфекции, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, синдром избыточного бактериального роста, дивертикулярная болезнь, целиакия, рак, непереносимость пищи, аллергия, заболевания печени и поджелудочной железы, ожирение, диабет, метаболический синдром, гематологические, кардиологические, мочеполовые, ревматологические, неврологические, нейропсихиатрические и прочие расстройства. Средства, корректирующие МК, постоянно совершенствуются. Важность и целесообразность применения про- и пребиотиков в составе комплексной терапии многих заболеваний в настоящее время подтверждаются не только крупными международными клиническими исследованиями, но и современными методами диагностики нарушений МК. В статье представлены клинически подтвержденные данные об эффективности применения синбиотика Максилак® для коррекции нарушений МК и повышенной проницаемости кишечной стенки при инфекционных заболеваниях, постковидном синдроме, синдроме раздраженного кишечника, в том числе при постинфекционном, а также при тяжелом течении атопического дерматита у детей.

Ключевые слова: микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, ось «микробиота–кишечник–мозг», пробиотики, пребиотики, синбиотики
Для цитирования: Ардатская М.Д. Роль синбиотиков в коррекции нарушений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки. Consilium Medicum. 2024;26(5):332–340. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202929

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of synbiotics in correcting gut microbiota disorders and increased intestinal permeability: A review

Maria D. Ardatskaya[✉]

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

Abstract

The gut microbiota participates in all metabolic processes in the human body, and its state determines the course of pathological processes. Intestinal infections, IBS, IBD, SIBO, diverticular disease, celiac disease, cancer, food intolerance, allergies, liver and pancreatic diseases, obesity, diabetes, metabolic syndrome, hematological, cardiological, genitourinary, rheumatological, neurological, neuropsychiatric and other disorders are associated with dysbiosis and increased permeability of the intestinal barrier. The means of correcting the gut microbiota are constantly being improved. The importance and expediency of using pro- and prebiotics as part of the complex therapy of many diseases is currently confirmed not only by large international clinical studies, but also by modern methods of diagnosing microbiota disorders. The review article presents clinically confirmed data on the effectiveness of the use of synbiotic Maxilac® for the correction of gut microbiota disorders and increased intestinal permeability in infectious diseases, postCOVID syndrome, IBS, including post-infectious IBS, as well as in severe atopic dermatitis in children.

Keywords: microbiota, short-chain fatty acids, the microbiota-gut-brain axis, probiotics, prebiotics, synbiotics

For citation: Ardatskaya MD. The role of synbiotics in correcting gut microbiota disorders and increased intestinal permeability: A review. Consilium Medicum. 2024;26(5):332–340. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202929

Человеческий организм представляет собой сложную экосистему, в которой в результате сотен лет совместной эволюции сложились симбиотические отношения между макроорганизмом и его микробиотой.

За последние 150 лет наши воззрения на роль микроорганизмов претерпели поистине революционные изменения: от исключительно негативного мнения, согласно которому совокупное воздействие токсинов бактерий пищеварительного тракта на организм человека вызывает старение, развитие многих заболеваний и в итоге сокращает продолжительность жизни, до резко позитивной позиции, сторонники которой признают огромную пользу совместного существования человека с микроорганизмами.

В настоящее время микробиота, под которой понимается совокупность микробиоценозов отдельных органов

и систем организма человека, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши, описывается как единый организм, обладающий индивидуальными генетическими признаками. Установлено, что каждый человек обладает своим уникальным составом микробиоты, который изменяется и развивается на протяжении всей жизни.

Плотность микробной колонизации в организме хозяина неоднородна в зависимости от биотопа: около 15–16% микроорганизмов населяют ротоглотку, 9% – урогенитальный тракт, исключая слабозаселенный вагинальный отдел – 2%, кожные покровы – 12%.

Основная часть (60–70%) микробиоты приходится на долю желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако и в пищеварительном тракте состав и численность микроорга-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-8150-307X

[✉]Maria D. Ardatskaya – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-8150-307X

низмов варьируют в зависимости от уровня. По последним данным, даже в верхних отделах ЖКТ, ранее считавшихся стерильными, обнаруживается достаточно разнообразный микробный пейзаж.

Биоразнообразие – главный фактор, обеспечивающий устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических, включая антропогенные. Для понимания патогенеза любого заболевания разница в соотношении количества и баланса разнообразных микроорганизмов стала важнее, чем появление отдельного патогенного микроба.

Желудочно-кишечный биотоп образован полостным и пристеночным микробиотопами. Гистадегизивность микроорганизмов, т.е. способность к аппликации в пристеночном микробиотопе и колонизации ткани, определяет их индигенность/резидентность или транзиторность. Индигенная микробиота образует микроколонии, так называемую пристеночную флору, функционирующую в тесной взаимосвязи с кишечной стенкой (КС). Индигенные анаэробы находятся в непосредственном контакте с эпителием, далее располагаются аэротолерантные анаэробы, еще выше – факультативные анаэробы, затем – аэробы. Между колониями микроорганизмов и КС имеется тесная взаимосвязь, что позволяет объединять их в единый микробно-тканевой комплекс, образованный микроколонирами бактерий и продуцируемыми ими метаболитами, слизью (муцином), эпителиальными клетками слизистой оболочки (СО) и их гликокаликсом, а также клетками стромы СО (фибробластами, лейкоцитами, лимфоцитами, нейроэндокринными клетками, клетками микроциркуляторного русла и др.).

Содержание бактерий (КОЕ/мл) и количество видов в толстом кишечнике сугубо индивидуальны и могут различаться у конкретных людей в 12–2200 раз. При всем разнообразии достоверно доказано, что 57 видов бактерий встречаются у большинства людей.

Поскольку большая часть микробиома в организме человека сконцентрирована в кишечнике, то именно микробиоценозу кишечника, функционирующему как единая экосистема и полноправный «экстракорпоральный», «метаболический» орган, принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза макроорганизма.

Исследования, проведенные с использованием современных генетических (культурально-независимых) методов (флюоресцентной гибридизации *in situ*, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и др.), выявили доминирующие бактериальные группы – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, определяющие состав 80–99% микробиоты кишечника (МК) здоровых лиц. При этом соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* в составе микробиоты толстой кишки (ТК) во взрослой популяции постоянно и составляет 4:6 [1]. Экспериментально доказано, что колебания данного соотношения могут служить релевантными маркерами микробиологических нарушений и патологических процессов в организме. Например, уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), особенно у пациентов с активным процессом, а при избыточном весе и ожирении оно увеличивается за счет уменьшения доли бактериоидов. Изменение соотношения бактериоидов и фирмикутов с возрастом в сторону увеличения доли фирмикутов и снижения количества, видового разнообразия бактериоидов активизирует процессы старения и когнитивных нарушений.

Бактериальные роды *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* составляют так называемое филофункциональное или, точнее, филометаболическое ядро микробиоты [2, 3]. Не менее 1/2 указанных родов, претендующих на «ключевые позиции», относятся

к бутират-продуцирующим микроорганизмам, тогда как остальные являются продуцентами еще 2 основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) – ацетата и пропионата, а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата.

Высокое биологическое разнообразие, стабильность и функциональная избыточность обеспечивают пластичность микробиоты, ее способность к восстановлению до исходного (нормального) уровня после повреждающего действия многочисленных агрессивных факторов: ятрогенных воздействий, погрешностей в питании, стрессовых ситуаций, острых инфекционных заболеваний (ИЗ) и т.д.

Ключевые функции филометаболического ядра микробиоты подразделяются на несколько групп:

- 1) **метаболические** – ферментация полисахаридов (пищевых волокон), синтез КЖК, утилизация водорода, продукция важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата, участие в метаболизме аминокислот, желчных кислот, холина, продукция витаминов и некоторых противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих соединений (белков типа МАМ, бактериоцинов, липополисахаридов, экзополисахаридов);
- 2) **защитные** – обеспечение колонизационной резистентности;
- 3) **иммунные** – поддержка синтеза иммуноглобулинов (Ig), опосредование созревания и функционирования иммунокомпетентных органов в ЖКТ;
- 4) **регуляторные** – регуляция моторной функции ТК (времени транзита, объема, консистенции, частоты стула) [4, 5].

Микроорганизмы, составляющие филометаболическое ядро микробиоты, выполняют указанные функции и, соответственно, вносят существенный вклад в поддержание гомеостаза не только ЖКТ, но и организма в целом у большинства здоровых людей.

Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством (видовым и количественным), сохранением динамического равновесия (биохимического, метаболического, иммунного) между макроорганизмом и микробиотой. Эубиоз обеспечивается большим количеством взаимодействий между всеми бактериями микробиома, однако все эти взаимодействия находятся под четким контролем.

В норме кишечный микробиоценоз каждого человека путем деструкции и метаболизации попадающих с пищей неперевариваемых пищевых волокон (устойчивых крахмалов, целлюлозы, полисахаридов, олигосахаридов, пектинов и т.д.), азотсодержащих веществ (различных белков, мочевины, нитратов и др.), липидов, нуклеиновых кислот, гликозидов, аминсахаров, хитинов, органических кислот и других компонентов синтезирует необходимое количество и профиль конечных метаболитов (известно около 25 тыс. низкомолекулярных соединений микробного происхождения).

Некоторые эффекты низкомолекулярных метаболитов микробиоты указаны в табл. 1.

Как видно из табл. 1, особая роль среди метаболитов микробиоты принадлежит КЖК – насыщенным алкил-монокарбоновым слабым кислотам с длиной цепи 2–5 атомов углерода, важнейшими из которых являются уксусная, пропионовая и масляная. Множественные положительные эффекты масляной кислоты в настоящее время активно изучают на высочайшем методическом уровне.

Поскольку масляная кислота играет ключевую роль в физиологии эпителия кишечника, не только являясь источником энергии, но и влияя на широкий спектр клеточных функций и кишечный гомеостаз в целом, ее можно рассматривать в качестве биомаркера таких заболеваний, как ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК), опухоли ТК, диарея на фоне антибактериальной терапии (АБТ).

В норме продукция МК основных КЖК сопровождается минимальным количеством их изоформ. В проксимальных отделах толстого кишечника, где происходит наиболее интенсивный их синтез, концентрация КЖК максимальна и составляет 70–140 ммоль/л, которая снижается до 20–70 ммоль/л по мере продвижения к дистальным отделам. Вследствие индивидуальных различий в составе МК варьирует и уровень КЖК при его измерении в кале у разных людей. Соотношение ацетата, пропионата, бутирата является стабильным и составляет 60:20:18 соответственно [6, 7]. Указанный диапазон уровней и соотношения КЖК является важным параметром кишечного гомеостаза.

Кишечная микрофлора принимает участие во всех метаболических процессах в организме человека, а ее состояние определяет течение патологических процессов. Нормальный состав кишечной микрофлоры и ее функциональная активность наблюдаются только при нормальном физиологическом состоянии организма.

Выделяют 4 основных вида нарушений микроэкологии кишечника, объединяемых термином «дисбиоз»:

- 1) увеличение численности патобионтов;
- 2) снижение численности комменсальных микроорганизмов;
- 3) уменьшение микробного разнообразия;
- 4) нарушения метаболической активности микробиоты.

Таксономический (1–3-й виды нарушений) и метаболический (4-й вид изменений) дисбиозы чаще всего встречаются в комбинации [8–10]. Метаболический дисбиоз развивается в результате дисфункции филлометаболического ядра МК и при нарушении метаболической деятельности основных функциональных групп микроорганизмов. Другим провоцирующим фактором может выступать усиление метаболической активности минорных компонентов микробиоты, например условно-патогенной микрофлоры (УПМ), при применении АБТ или при резкой смене характера питания. Метаболический дисбиоз проявляется количественными и качественными изменениями метаболизма микробиоты, нарушением интеграции микробного метаболизма и метаболизма хозяина. Нарушение микробного синтеза КЖК – важнейший клинический вариант метаболического дисбиоза.

В настоящее время экспериментально доказана патогенетическая роль нарушений кишечного микробиоценоза при развитии функциональных заболеваний ЖКТ, метаболических расстройств, болезней сердца, астмы и рассеянного склероза, а также при неврологических состояниях, таких как аутизм. Спектр патологий, ассоциированных с дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера (КБ), постоянно расширяется.

Результаты проведенных нами исследований позволяют констатировать, что у 100% больных с патологией ЖКТ и других органов, систем диагностируют изменения со стороны микрофлоры и ее активности [11–16].

Все больше внимания при оценке патофизиологических аспектов заболеваний уделяется двунаправленной связи между кишечником, микробиотой и мозгом в рамках оси «кишечник–микробиота–мозг». Микробиота и мозг взаимодействуют друг с другом различными путями, включая эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины), нейрогуморальные (n. vagus и нервная система кишечника), микробные метаболиты, такие как КЖК, аминокислоты с разветвленной цепью и пептидогликаны. При этом эпителиальный КБ, состоящий из непрерывного монослоя эпителиальных клеток, удерживаемых вместе межклеточными соединительными комплексами, характеризуется высокоселективной проницаемостью, что предотвращает транслокацию микробиоты и продуктов ее жизнедеятельности, а также другого содержимого кишечника (пищи, антигенов, ксенобиотиков) во внутреннюю среду организма.

Нарушения микробиоценоза кишечника, дисфункция филлометаболического ядра микробиоты приводят к по-

Таблица 1. Физиологические эффекты метаболитов МК

Эффект	Метаболиты
Энергообеспечение эпителия	КЖК (уксусная, пропионовая, масляная)
Антибактериальный эффект	Пропионовая кислота (пропионат)
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия	Пропионовая кислота (пропионат), масляная кислота (бутират)
Поставка субстратов глюконеогенеза	Пропионовая кислота (пропионат)
Поставка субстратов липогенеза	Уксусная кислота (ацетат), масляная кислота (бутират)
Блокировка адгезии патогенов к эпителию	Пропионовая кислота (пропионат)
Активация фагоцитоза	Формиат
Регулировка моторной функции кишечника	γ-аминомасляная кислота, глутамат, КЖК и их соли
Поставка субстратов для синтеза коферментов	β-аланин
Усиление местного иммунитета	Масляная кислота (бутират)
Поддержание ионного обмена	Все КЖК и их соли

вышению проницаемости КБ, попаданию воспалительных и бактериальных продуктов в кровотоки, вследствие чего запускается каскад провоспалительных реакций, усугубляющих различные патологические процессы в организме. Эксперты признали синдром повышенной эпителиальной проницаемости ведущим патогенетическим механизмом в развитии заболеваний ЖКТ и других систем организма [17, 18].

С дисбиозом и повышенной проницаемостью КБ ассоциированы многие заболевания, в частности:

- кишечные инфекции;
- СРК, ВЗК, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дивертикулы кишечника, целиакия, рак;
- непереносимость пищи, аллергия;
- заболевания печени и поджелудочной железы;
- ожирение, диабет, метаболический синдром;
- гематологические, мочеполовые, кардиологические, ревматологические, неврологические, нейропсихиатрические и прочие расстройства.

Распространенность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости крайне высока [17, 19, 20]. Например, в литературе приводятся данные о том, что в 59% случаев у пациентов с острым панкреатитом имеются признаки повреждения КБ с повышенной проницаемостью СО кишечника, что ведет к бактериальной транслокации из кишечника, некрозу, инфицированию ткани поджелудочной железы и развитию синдрома полиорганной дисфункции [21, 22]. Хроническое воспаление у пациентов с циррозом печени также может способствовать повышенной кишечной проницаемости, а транслоцируемые жизнедеятельные бактерии и продукты их жизнедеятельности в свою очередь ведут к клиническим осложнениям, ассоциированным с терминальной стадией болезни печени. Транслокация бактерий в данном случае может оказаться решающим фактором смертности данной группы больных [23, 24]. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом тяжесть заболевания коррелирует с уровнем бактериального эндотоксина в крови [25, 26].

Соответственно, при различных патологических состояниях макроорганизма микроэкологические изменения всегда стереотипны. Воздействие внешних неблагоприятных факторов может стать причиной нарушения равновесия между МК и макроорганизмом, высвобождения экологических ниш, которые неминуемо занимают патобионты. Возникший дефект ведет к дальнейшим структурным нарушениям микробиоценоза – количественному и качественному дисбиозу. Следующий этап образующегося

порочного круга – дисфункция филонетаболического ядра микробиоты, т.е. метаболический дисбиоз. В результате нарушаются эволюционно сформированные регуляторные взаимосвязи на уровне не только конкретного биотопа, но и других органов и систем, всего организма в целом, что может стать пусковым механизмом, фактором, способствующим усугублению разнообразных заболеваний.

Инновационные стратегии современной медицины направлены на поиск возможностей модификации тех или иных состояний с помощью коррекции микробиоты.

Лечебная коррекция дисбиотических нарушений и восстановление эубиоза включают:

- 1) патогенетическое лечение основного заболевания;
- 2) селективную деконтаминацию УПМ (при необходимости!) с применением невсасывающихся кишечных антибиотиков/антисептиков, энтеросорбентов, фагов, культур бактерий, обладающих антагонистической активностью, и др.;
- 3) восстановление автохтонной микрофлоры;
- 4) коррекцию диеты;
- 5) поддерживающую терапию основного заболевания и профилактику дисбиоза (в период ремиссии).

Для восстановления численности, качественного состава и метаболической активности МК применяют широкий спектр средств: различные микроэкологические лекарственные препараты, биологические пищевые добавки и продукты функционального питания [27]. Пробиотики – самая многочисленная и наиболее изученная группа веществ, модулирующих МК.

Согласно Глобальным практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (в редакции 2017 и 2023 г.) пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина, доказанное в контролируемых исследованиях на человеке [28].

В качестве пробиотиков используют бактерии видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также дрожжи *Saccharomyces boulardii*, некоторые виды *Escherichia coli* и *Bacillus, Clostridium butyricum*.

К производственным штаммам пробиотиков предъявляются следующие требования:

- безопасность;
- человеческое происхождение;
- наличие антагонистической активности по отношению к патогенной микрофлоре и УПМ;
- жизнеспособность, обусловленная устойчивостью к действию кислот и ферментов ЖКТ;
- наличие стабильных генетических характеристик, в частности отсутствие R-плазмид;
- способность к адгезии к эпителию СО кишечника;
- количество бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи должно составлять не менее миллиарда (10^9);
- стабильность при хранении в обычных условиях;
- клинически доказанная польза для здоровья [29, 30].

Механизмы действия пробиотиков реализуют в 3 основных направлениях.

1. Эффекты общего характера:

- синтез нутриентов и антиоксидантов;
- активация MALT-системы;
- модуляция ответа Th1/Th2;
- контроль потенциально патогенных микробов;
- снижение продукции эндотоксинов;
- снижение мутагенности.

2. Гуморальные эффекты:

- ингибирование синтеза IgE;
- стимуляция продукции IgA;
- стимуляция выработки оксида азота;
- модулирование цитокинового ответа.

3. Клеточные эффекты:

- стимуляция работы макрофагов;
- способствование росту и регенерации клеток;
- способствование физиологическому апоптозу [31].

Молекулярно-биологическое действие пробиотических средств напрямую связано с их способностью к адгезии к СО кишечника, биологической активностью их метаболитов, а также со способностью пробиотических штаммов воздействовать на врожденный и адаптивный иммунный ответ (ИО) на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров – НК-клеток.

Приживление микроорганизмов-пробиотиков к слизистому слою, непосредственно прилегающему к эпителию КС, обеспечивает им колонизационную резистентность, препятствует адгезии и инвазии патогенов. Конкурентоспособность пробиотиков происходит за счет синтеза бактерицидных веществ, например белков бактериоцинов, а также продуктов микробного метаболизма (молочной кислоты и КЖК, перекиси водорода, сероводорода).

Ряд пробиотиков оказывает антитоксические эффекты, нейтрализуя цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий, предотвращая их поступление из просвета кишечника в системный кровоток [32].

Пробиотики способствуют укреплению КБ и улучшению его функции: наличие симбионтных бактерий в кишечной биопленке стимулирует синтез и фосфорилирование белков межклеточных соединений, синтез муцина, актина, полиаминов (гормоноподобных веществ, усиливающих процессы регенерации эпителия).

Пробиотические штаммы оказывают иммуномодулирующее действие, которое проявляется в индукции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, избирательной активации или ингибировании синтеза отдельных цитокинов и их комбинаций [интерферона γ , фактора некроза опухоли α , нуклеарного фактора каппа-би – NF- κ B (Th1), интерлейкина (ИЛ)-4, 13 (Th2), 17, 22 (Th17), 10, трансформирующего фактора роста β (Threg)]. При взаимодействии пробиотических бактерий с толл-подобными рецепторами передается стимулирующий импульс на факторы транскрипции, в частности NF- κ B. В результате активации NF- κ B в ядре клетки происходят экспрессия генов воспаления и инициация образования провоспалительных цитокинов. В других случаях пробиотики могут также препятствовать активации NF- κ B, блокируя деградацию его ингибитора I κ B. Дендритные клетки кишечника, отвечающие за регуляцию адаптивного Т-клеточного ИО, могут распознавать пробиотические микробы, поэтому при встрече с неизвестным микробом дифференцировка Th0-лимфоцитов может переключаться на Th1-путь, соответственно, стимулируется выработка провоспалительных цитокинов, что активирует противоионфекционную защиту и может способствовать балансировке Th1/Th2-ответа путем усиления ответов Th1 и ослабления ответов Th2. В клинических исследованиях (КИ) показано изменение ответов Th1 за счет индукции интерферона γ , ИЛ-2 и трансформирующего фактора роста β различными штаммами *Lactobacillus*. Пробиотики стимулируют синтез антител (IgG, A, M) В-лимфоцитами, усиливая ИО макроорганизма при ИЗ и после вакцинаций. Однако следует учитывать, что разные штаммы пробиотиков по-разному воспринимаются иммунной системой (ИС) хозяина, более того, это восприятие строго индивидуально и во многом зависит от состояния ИС и собственной микробиоты [33–35].

В зависимости от количества видов микроорганизмов средства, корректирующие МК, подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), поликомпонентные (полипробиотики), сорбированные (моно- и поликомпонентные), комбинированные пробиотики (синбиотики).

Несмотря на то что пробиотические микроорганизмы имеют статус транзитной флоры и не способны к длительной заместительной колонизации кишечника, современные пробиотики успевают решать широчайший круг задач, среди которых:

- селективная стимуляция ИС;
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза заболевания (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию);
- влияние на отдельный механизм действия основного лекарственного препарата (например, улучшение антимикробного эффекта антибиотиков);
- дополнение эффектов основного препарата (например, гипополидемических средств, антигистаминных препаратов, регуляторов моторики и т.д.);
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (например, при иммуносупрессии, ВЗК);
- профилактика реинфекции.

Эффективность пробиотиков штамм-специфична, поэтому решающее значение имеет не количество штаммов в пробиотике, а наличие доказательной базы у конкретного штамма и продукта в целом при различных заболеваниях. В отличие от монокомпонентных пробиотиков поликомпонентные могут содержать не только несколько бактериальных штаммов (БШ), но и несколько видов бактерий. В таком случае необходимы исследования, доказывающие синергизм компонентов в составе продукта.

Современные поликомпонентные пробиотики представляют собой сложную структуру взаимозависимой, многозвеньевой микробной иерархии со специфическими правилами взаимодействия между отдельными звеньями, что придает экосистеме стабильность и биологическую мощь. Они способны воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника и воздействовать на всех уровнях в различных биотопах ЖКТ.

Комбинированные пробиотики (синбиотики) представляют собой сочетание пробиотических штаммов и пребиотика, которые оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Пребиотик обеспечивает питание бактерий, входящих в состав продукта, тем самым способствует их лучшей выживаемости, конкурентоспособности в условиях ЖКТ, а также повышает активность собственных полезных бактерий.

Продукт Максилак® представлен на российском рынке более 10 лет. Синбиотик Максилак® – это комплекс пробиотических и пребиотических компонентов для нормализации микрофлоры ЖКТ взрослых и детей с 3 лет в любых ситуациях ее нарушения. А также Синбиотик Максилак® Бэби может применяться для детей с рождения*. В составе данного средства 9 культур полезных пробиотических бактерий (*Bifidobacterium longum* B1-05, *Bifidobacterium breve* Bb-03, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, *Lactobacillus casei* Lc-11, *Lactobacillus plantarum* Lp-115, *Lactobacillus lactis* Ll-23, *Streptococcus thermophilus* St-21) [36–45], каждая из которых представлена в оптимальной концентрации и имеет необходимые для организма человека свойства, а также пребиотик (фруктоолигосахариды – ФОС), усиливающий действие пробиотической составляющей продукта. Общая концентрация активных компонентов в одной капсуле – 4,5 млрд КОЕ.

Эффективность продукта достигается за счет синергизма входящих в его состав компонентов. Молочная кислота, синтезируемая лактобактериями, препятствует росту патогенной флоры, а также способствует усвоению витаминов D, железа, кальция.

ФОС в составе продукта Максилак® снабжают пробиотические бактерии энергией и питательными веществами, сти-

мулируя в 1,5–2 раза более быстрое их размножение. ФОС улучшают и нормализуют работу кишечника, стимулируют перистальтику, служат для профилактики запоров и диареи, способствуют нормализации функций всего ЖКТ.

Бактерии, входящие в состав синбиотика Максилак®, поставляются мировым лидером по производству пробиотиков, проходят регулярный контроль генетической чистоты, что служит гарантией высокого качества и стабильности БШ.

Запатентованная технология лиофилизации DuPont обеспечивает сохранность бактериальных клеток, сохраняя высокую жизнеспособность полезных бактерий в течение длительного времени, в том числе при повышенных температурах и различной степени влажности. Технология защиты SFERA (Surrounded Freeze Release Armour) способствует сохранности полезных бактерий в составе синбиотика Максилак®, нейтрализует негативное воздействие кислого содержимого желудка, солей желчи и пищеварительных ферментов на пробиотические бактерии, входящие в состав препарата, помогая им без потерь преодолеть желудок, адаптироваться в просвете кишечника, сохраняя высокую биологическую активность, что положительно сказывается на восстановлении нормального баланса микрофлоры ЖКТ. Активные компоненты синбиотика оказывают свое действие непосредственно в зоне нарушения микрофлоры.

Максилак® не содержит лактозу, сахарозу, казеин, глютен и может применяться лицами с непереносимостью данных компонентов*.

Эффективность компонентов синбиотика Максилак® подтверждается крупными международными КИ. Данные БШ включены в Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2023 г.), Российские клинические рекомендации (КР) «Функциональные расстройства органов пищеварения у детей» (2020 г.), КР «Ротавирусный гастроэнтерит у детей» (2021 г.), КР «Синдром раздраженного кишечника – 2021–2022–2023 (25.06.2021)», утвержденные Минздравом России. В нашей стране эффективность продукта Максилак® изучали в ряде КИ.

В 2023 г. В.П. Новиковой и соавт. [46] проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией с целью изучения влияния синбиотика Максилак® Бэби на качественный и количественный состав МК и состояние кишечной проницаемости у детей 3–14 лет с коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкой или средней степени тяжести.

Обследованы 2 группы пациентов в возрасте 3–14 лет с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции COVID-19 легкой или средней степени тяжести течения по критериям методических рекомендаций (2020 г.). Дети 1-й группы в течение 4 нед после выписки (выздоровления) принимали синбиотик Максилак® Бэби по 2 саше в день. Пациенты 2-й группы после выздоровления данным синбиотик не принимали.

Проводили сбор анамнеза, жалоб, оценку клинического статуса. У всех пациентов изучали структуру кишечного микробиома (методом 16S-секвенирования) и оценивали содержание зонулина в стуле в динамике трижды: в начале заболевания, к моменту выздоровления (14-е сутки), через 4 нед после выздоровления. Исходно структуру кишечного микробиома сравнивали с микробиомом здоровых детей (n=30), сопоставимых по возрасту.

В начале заболевания жалобы на боли в животе и диарею отмечены у 16 (50%) детей, на тошноту – у 8 (25%), на рвоту – у 1 (3,1%). К моменту выздоровления только у

*Синбиотик Максилак®. Инструкция по применению. СГР №АМ.01.48.01.003.Е.000010.02.18 от 12.02.2018 г. Максилак Бэби®, саше. Инструкция по применению. СГР №АМ.01.0701.003.Р.000079.09.19 от 05.09.2019г.

8 (25%) детей сохранялись боли в животе, тогда как остальные симптомы (тошнота, рвота и диарея) купировались полностью.

Сравнение микробиома всех детей в начале заболевания COVID-19 ($n=32$) с микробиомом тех же детей через 2 нед после начала заболевания COVID-19 не выявило значимых изменений разнообразия на уровне родов. Индекс биоразнообразия Шеннона статистически значимо не различался.

При изучении микробиома детей с COVID-19 на 14-е сутки после начала заболевания и через 30 сут после лечения синбиотиком не установлено статистически значимых различий в разнообразии микроорганизмов на уровне родов. У детей из 1-й группы не зарегистрировано статистически значимых повышений уровня зонулина на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки ($79,02 \pm 11,87$ нг/мл соответственно; $p=0,40$). У детей из 2-й группы выявлено увеличение разнообразия микроорганизмов, в том числе по показателю индекса Шеннона найдены статистически значимые различия. На фоне повышения разнообразия микроорганизмов уровень зонулина в кале повышался на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки статистически значимо ($87,95 \pm 10,96$ нг/мл; $p=0,048$). При этом отмечено учащение болей в животе, появились диарея, тошнота, в отличие от детей из 1-й группы.

Выявленное в ходе исследования повышение уровня зонулина в стуле после перенесенной COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, не требующей АБТ, может быть связано как с непосредственным повреждением кишечного эпителия, так и со значимыми изменениями кишечного микробиоценоза вследствие действия вируса на микробиоту. На основании полученных результатов в 1-й группе с применением синбиотика Максилак® Бэби авторами сделан вывод о его эффективности в отношении купирования гастроинтестинальных симптомов, нормализации кишечной проницаемости и кишечного микробиоценоза после перенесенной COVID-19 [46].

О.В. Солдатова и соавт. [47] в открытом краткосрочном проспективном наблюдательном исследовании применяли Максилак® у 60 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19. В соответствии с дизайном КИ сформированы 2 группы: 1-я группа – 30 человек (14 женщин и 16 мужчин), которые применяли синбиотик Максилак® с первого дня лечения в дополнение к стандартной терапии (СТ) COVID-19, 2-я группа – контрольная – 30 человек (16 женщин и 14 мужчин), принимающих СТ.

Эффективность проводимой терапии оценивали на 3 и 10-й день лечения по динамическим изменениям клинических симптомов, лабораторных показателей, длительности амбулаторного лечения.

Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность дополнения стандартной схемы терапии COVID-19 синбиотиком Максилак®. Выявлена положительная динамика клинико-лабораторных показателей у всех пациентов, к СТ которых добавлен Максилак®. Сокращение продолжительности и выраженности клинических симптомов, отражающих тяжесть течения COVID-19, а также гастроинтестинальных проявлений инфекции на фоне применения синбиотика обусловлено способностью модулировать врожденный и адаптивный иммунитет, восстанавливать кишечный эубиоз, супрессировать рост патогенной микрофлоры и, как следствие, оптимизировать функционирование оси «кишечник–легкие» [47].

Полученные результаты продемонстрировали, что выраженность воспалительного процесса при COVID-19 коррелирует с применением синбиотика Максилак® в качестве адьювантной терапии. Так, при добавлении к СТ синбиотика сроки нормализации исследуемых показателей воспаления были сокращены, а сами маркеры, в частности количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, оказались достоверно ниже показа-

телей группы с СТ, что согласуется с известным противовоспалительным действием пребиотиков [48].

В 2022 г. П.В. Слукин и соавт. проводили оценку антибиопленочной активности синбиотического продукта Максилак® Бэби. В ходе исследования изучена *in vitro* способность синбиотика Максилак® Бэби подавлять формирование биопленок клинически значимых микроорганизмов – патогенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Консорциум пробиотических штаммов в составе Максилак® Бэби эффективно подавлял формирование биопленок большинства (83%) тест-штаммов, а также значительной части зрелых биопленок грамположительных бактерий – стафилококков (50%) и грамотрицательных бактерий – *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* (20%). Согласно полученным данным Максилак® Бэби можно успешно применять при профилактике ИЗ, связанных с биопленками патогенных микроорганизмов, а также для повышения эффективности АБТ инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами, за счет подавления формирования их биопленок [49].

Результаты исследования схожи с данными более раннего исследования А. Barzegari и соавт. (2020 г.), в котором продемонстрировано преимущество использования пробиотиков и их производных по сравнению с антибиотиками, против биопленок метициллин-резистентных *S. aureus*, поскольку такая терапия не приводила к элиминации нормальной микрофлоры [50].

В работе К.Н. Халаиджевой и соавт. (2023 г.) показаны эффективность и безопасность использования синбиотика Максилак® в комплексной терапии (КТ) СРК [51]. В ходе исследования изучали влияние синбиотика Максилак® на МК и клинические проявления СРК. Обследованы 15 (9 женщин и 6 мужчин) больных с СРК с диареей, средний возраст которых составил $42,6 \pm 3,7$ года. Максилак® применяли по 1 капсуле вечером во время еды в течение 21 дня. Всем пациентам перед началом и по окончании лечения проводили бактериологическое исследование кала, оценивали клинические проявления: частоту стула в течение недели, боль в животе по Визуальной аналоговой шкале – ВАШ (мм), выраженность метеоризма по ВАШ (мм).

На фоне лечения отмечена положительная динамика изменения микробиоты кишечника – значимое увеличение КОЕ бифидо- и лактобактерий, типичных *E. coli* и энтерококков. Количество КОЕ гемолитических *E. coli*, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* статистически значимо уменьшилось. У больных на фоне приема Максилак® частота дефекаций снизилась с 31 до 16 раз в неделю ($p<0,05$), боль в животе – с 55 до 35 баллов по ВАШ ($p<0,05$), проявления метеоризма – с 60 до 40 баллов по ВАШ ($p<0,05$). Нежелательных явлений за время приема препарата в данной группе больных не отмечено.

На основании полученных результатов авторами сделан вывод о том, что применение синбиотиков и других пробиотических препаратов у больных с СРК оказывает положительное влияние на симптомы заболевания и улучшает качество жизни. Применение Максилак® способствует нормализации микрофлоры кишечника и регрессии симптомов СРК [51].

Д.В. Печкуров и А.А. Тяжева (2021 г.) описывают клинический случай эффективного применения синбиотика Максилак® в составе КТ постинфекционного варианта СРК с диареей у ребенка 9 лет [52].

Высокая эффективность продукта Максилак® показана в профилактике и лечении атопического дерматита (АтД) у детей. В нашем исследовании показано, что дисбиоз играет ключевую роль в патогенезе АтД и предшествует появлению клинических симптомов заболевания, поэтому восстановление количественного и качественного состава МК является важным компонентом не только лечения данной патологии, но и профилактики проявлений атопии [53].

Например, Т.Г. Маланичева и соавт. (2018 г.) изучали эффективность синбиотика Максилак® Бэби у детей первых лет жизни в составе КТ АтД. Под наблюдением находились 65 детей с АтД в возрасте от 4 мес до 2 лет, 35 из которых получали в составе КТ синбиотик Максилак® Бэби по 1 пакету-саше в сутки в течение 20 дней (в группе сравнения 30 детей получали только базисную терапию основного заболевания). На фоне проводимого лечения у детей основной группы общий терапевтический эффект составил $91,4 \pm 5,1\%$, в то время как в группе сравнения – $80,0 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), с сокращением длительности периода обострения в 1,5 раза (с $13,8 \pm 1,4$ до $9,1 \pm 2,3$ дня; $p < 0,05$). Высокий индивидуальный терапевтический эффект в основной группе наблюдали в 2 раза чаще, а низкий – в 2,3 раза реже, чем в группе сравнения. При этом в основной группе индекс SCORAD на фоне лечения снизился в 5 раз – с $29,0 \pm 4,8$ до $5,6 \pm 1,8$ балла, а в группе сравнения – в 3 раза – с $29,3 \pm 4,7$ до $9,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$). Эффект также характеризовался значительным увеличением продолжительности ремиссии. Сформулирован вывод о перспективности применения пробиотических средств, в частности синбиотика Максилак® Бэби, у детей с АтД [54].

Таким образом, накопленные к настоящему времени достоверные научные знания о функционировании микробиоценозов организма человека позволяют применять их в качестве ключевых точек влияния на здоровье человека в плане не только лечения имеющихся заболеваний, но и проведения профилактических мероприятий в отношении широкого спектра ИЗ, метаболических, иммуноопосредованных и иных заболеваний.

В экспериментальных и КИ показан положительный эффект от применения пробиотических средств при лечении антибиотико-ассоциированной диареи, энтеровирусных инфекций, функциональных расстройств органов пищеварения, СРК, АтД и др. Препаратом выбора может быть синбиотик Максилак®, который высокоэффективен в комплексе лечения указанных заболеваний.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. Author declares that there is no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. Author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Литература / References

- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123. DOI:10.1186/1471-2180-9-123
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:12-34 [Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;40:12-34 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-40-12-34
- Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J.* 2015;9(9):1979-90. DOI:10.1038/ismej.2015.11
- Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67(9):1716-25. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316723
- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Форте принт, 2014 [Ardatskaya MD. Maslianaia kislota i inulin v klinicheskoi praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. Moscow: Forte print, 2014 (in Russian)].

- Fuller R, Perridigton G. Gut flora, nutrition, immunity and health. Oxford, UK: Blackwell publishing, 2003.
- Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. М. 2003 [Ardatskaya MD. Klinicheskoe znachenie KZhK pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2003 (in Russian)].
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;124(12):6-29 [Sitkin SI, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;124(12):6-29 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;117(5):13-50 (in Russian)].
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):396-425 [Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):396-425 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425
- Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11927>. Ссылка активна на 01.07.2024 [Ardatskaya MD. Mikrobiotsenoz kishchelnika i ego rol' v razviti i i podderzhanii zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11927>. Accessed: 01.07.2024 (in Russian)].
- Ардатская М.Д. Роль низкомолекулярных метаболитов кишечной микробиоты в патогенезе, диагностике и профилактике колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;3:13-21 [Ardatskaya MD. The role of low molecular weight metabolites of the intestinal microbiota in the pathogenesis, diagnosis and prevention of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;3:13-21 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;161(1):106-16 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiiy TB. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;161(1):106-16 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116
- Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псилиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012;1:34-42 [Chirkin VI, Lazarev IA, Ardatskaya MD. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, hepatologii.* 2012;1:34-42 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., и др. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020 [Ardatskaya MD, Topchiiy TB, Butorova LI, et al. Antibiotiko-assotsirovannyye porazheniia kishchelnika v praktike klinitsista: posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2020 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Зверков И.В. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;195(11):52-9 [Ardatskaya MD, Maslovskii LV, Zverkov IV. Is it necessary to correct the intestinal microbiota disorders in chronic pancreatitis? *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;195(11):52-9 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59
- 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. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29-34 [Andreev 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)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190539
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016;1(3):135-45. DOI:10.1159/000447252
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-93. DOI:10.1007/s11739-023-03374-w
- Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2187-93. DOI:10.3748/wjg.v26.i18.2187

22. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012(Suppl. 46):S46-51. DOI:10.1097/MCG.0b013e3182652096
23. 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
24. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, et al. Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria mononuclear cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion*. 2002;66(4):246-56. DOI:10.1159/000068362
25. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;5(5):24-31 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP. Effect of small intestinal bacterial overgrowth and bacterial endotoxemia on the course of nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5(5):24-31 (in Russian)].
26. Liu X, Lu L, Yao P, et al. Lipopolysaccharide binding protein, obesity status and incidence of metabolic syndrome: a prospective study among middle-aged and older Chinese. *Diabetologia*. 2014;57(9):1834-41. DOI:10.1007/s00125-014-3288-7
27. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;3:83-92 [Shenderov BA, Tkachenko EI, Lazebnik LB, et al. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microbiological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;151(3):83-92 (in Russian)].
28. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Probiotics and Prebiotics. Available at: <http://worldgastroenterology.org>. Accessed: 01.07.2024.
29. Ivashkin V, Drapkina O, Poluektova Ye, et al. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simpleblind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18-23. DOI:10.12691/ajcmr-3-2-1
30. Forssten SD, Ouwehand AC. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis*. 2017;28(1):1378061. DOI:10.1080/16512235.2017.1378061
31. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*. 2015;13:94-9 [Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the management of microecological bowel disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;13(9):94-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-94-99
32. Корниенко Е.А. Современные представления о применении пробиотиков в детской практике. *Медицинский совет = Medical Council*. 2017;1(1):144-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-1-144-148
33. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков. *Медицинский совет = Medical Council*. 2020;15(1):135-44 [Plotnikova EY, Zakharova YV. Immunomodulatory effects of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;15(1):135-44 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-135-144
34. Аверина О.В., Ермоленко Е.И., Ратушный А.Ю., и др. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах in vitro и in vivo. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):443-54 [Averina OV, Ermolenko EI, Ratushnyi AYU, et al. Influence of probiotics on cytokine production in the in vitro and in vivo systems. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):443-54 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2015-5-443-454
35. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-16. DOI:10.1038/s41575-019-0173-3
36. Duranti S, Lugli GA, Milani C, et al. Bifidobacterium bifidum and the infant gut microbiota: an intriguing case of microbe-host co-evolution. *Environ Microbiol*. 2019;21(10):3683-95. DOI:10.1111/1462-2920.14705
37. Foolad N, Armstrong AW. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Benef Microbes*. 2014;5(2):151-60. DOI:10.3920/BM2013.0034
38. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):405-13. DOI:10.1016/j.jaci.2013.08.020
39. Hill D, Sugrue I, Tobin C, et al. The Lactobacillus casei group: history and health related applications. *Front Microbiol*. 2018;9:2107. DOI:10.3389/fmicb.2018.02107
40. Ortiz L, Ruiz F, Pascual L, Barberis L. Effect of two probiotic strains of Lactobacillus on in vitro adherence of Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, and Staphylococcus aureus to vaginal epithelial cells. *Curr Microbiol*. 2014;68(6):679-84. DOI:10.1007/s00284-014-0524-9
41. Behera SS, Ray RC, Zdolec N. Lactobacillus plantarum with Functional Properties: An Approach to Increase Safety and Shelf-Life of Fermented Foods. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9361614. DOI:10.1155/2018/9361614
42. Bernbom N, Licht TR, Brogren CH, et al. Effects of Lactococcus lactis on composition of intestinal microbiota: role of nisin. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(1):239-44. DOI:10.1128/AEM.72.1.239-244.2006
43. Akgül T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018;44(5):377-83. DOI:10.5152/tud.2018.48742
44. Liu YW, Liong MT, Tsai YC. New perspectives of Lactobacillus plantarum as a probiotic: The gut-heart-brain axis. *J Microbiol*. 2018;56(9):601-13. DOI:10.1007/s12275-018-8079-2
45. Cook DP, Gysemans C, Mathieu C. Lactococcus lactis As a Versatile Vehicle for Tolerogenic Immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1961. DOI:10.3389/fimmu.2017.01961
46. Новикова В.П., Полунина А.В., Баннова С.Л., и др. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки. *PMJ. Мать и дитя*. 2023;6(3):283-9 [Novikova VP, Polunina AV, Bannova SL, et al. Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):283-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-3-10
47. Солдатова О.В., Горянская И.Я., Захарьян Е.А., Иванченко В.С. Сопряженность применения синбиотика Максикал® с тяжестью и продолжительностью течения COVID-19 при амбулаторном лечении. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):86-93 [Soldatova OV, Goryanskaya IYa, Zaharyan EA, Ivanchenko VS. The conjugacy of the use of synbiotic Maxikal® with the severity and duration of the course of COVID-19 in outpatient treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):86-93 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-207-11-86-93
48. Fernández J, Redondo-Blanco S, Gutiérrez-del-Río I, et al. Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumor agents: a review. *J Funct Foods*. 2016;25:511-22. DOI:10.1016/j.jff.2016.06.032
49. Слукин П.В., Кукес Е.А., Фурсова А.Д., Фурсова Н.К. Синбиотики как средство борьбы против формирующихся и зрелых биопленок патогенных микроорганизмов. *Инфекционные болезни*. 2022;20(4):69-76 [Slukin PV, Kukes EA, Fursova AD, Fursova NK. Synbiotics as a means of tackling forming and mature biofilms of pathogens. *Infek. bolezni (Infectious Diseases)*. 2022;20(4):69-76 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2022-4-69-76
50. Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. *Infect Drug Resist*. 2020;13:659-72. DOI:10.2147/IDR.S232982
51. Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет = Medical Council*. 2023;17(6):275-80 [Khalaidzheva KN, Drozdov VN, Ryzantseva OV, Shikh EV. Use of a synbiotic for the correction of gut microbiota and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;17(6):275-80 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2022-044
52. Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей. *PMJ. Мать и дитя*. 2021;4(3):292-7 [Pechkurov DV, Tyazheva AA. Postinfectious irritable bowel syndrome in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):292-7 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297
53. Тихомиров А.А., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Кишечная микробиота при atopическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2019;12:31-4 [Tikhomirov AA, Narinskaya NM, Belmer SV, Ardatskaya MD. Gut microbiota in atopic dermatitis in children: disorders and adjustments in the complex therapy. *RMJ. Medical Review*. 2019;12:31-4 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297
54. Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н. Эффективность синбиотиков у детей с atopическим дерматитом. *PMJ*. 2018;9(9):69-72 [Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Serdinskaya IN. Effectiveness of synbiotics in children with atopic dermatitis. *RMJ*. 2018;9(9):69-72 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

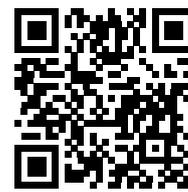
The article received:

02.07.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU