

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

18

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ
И ТЕРАПИИ ГЛЮТЕН-
АССОЦИИРОВАННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

New in the diagnosis and therapy
of gluten-associated diseases

56

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ.
КАКОВО МЕСТО АЛЬГИНАТОВ?

Modern principles of diagnosis
and treatment of GERD.
What is the place of alginates?

74

СИНДРОМ
РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА
И ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: ТОЧКИ
СОПРИКОСНОВЕНИЯ. АНАЛИЗ
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Irritable bowel syndrome and
ulcerative colitis: touch points.
Analysis of a clinical case



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ГЕПАТОЛОГИЯ



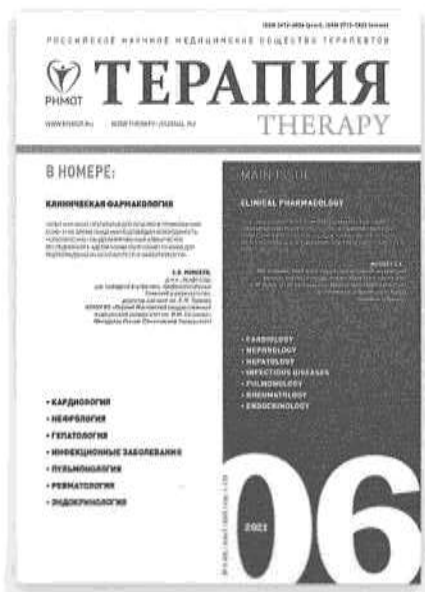
02

2022
ТОМ 29

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

www.bionika-media.ru



Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»

6 300
рублей за комплект

Стоимость подписки на первое
полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»

3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:
8(495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки
издания и подготовят необходимые документы.



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №2 2022



Анри Матисс.
Угол мастерской художника.
1912. Холст, масло,
191,5×114 см.
Частная коллекция

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБЗОРЫ

- 10 Новиков Д.Г., Пахтусова П.О., Золотов А.Н., Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р.** Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новый взгляд на патогенез воспалительных заболеваний кишечника
- 18 Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И.** Новое в диагностике и терапии глютен-ассоциированных заболеваний
- 25 Спивак Е.М., Хавкин А.И.** Вирус Эпштейна–Барр при хронической гастродуоденальной патологии у детей (обзор литературы)
- 30 Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Колгина Н.Ю.** Состояние психозомоциональной сферы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 38 Крутихина С.Б., Яблокова Е.А., Галстян Л.А., Горелов А.В.** Роль пребиотиков в формировании микробиома у детей первого года жизни

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 42 Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Лищук Н.Б.** Изменение образа жизни пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и избыточным весом или ожирением
- 50 Горбань В.В., Матвеева Э.В.** Перспективы сонографической трансабдоминальной диагностики коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на амбулаторном этапе

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВ

- 56 Чеботарева М.В., Никольская К.А., Валитова Э.Р., Бордин Д.С.** Современные принципы диагностики и лечения ГЭРБ. Каково место альгинатов?

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 63 Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Беляев Г.В., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г.** Что может скрываться под маской гепатита неуточненной этиологии: клиническое наблюдение и литературный обзор
- 69 Губанова А.В., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И.** Аутоиммунный гастрит: существуют ли клинические стигмы? Обсуждение на примере клинического случая
- 74 Козлова И.В., Тихонова Т.А.** Синдром раздраженного кишечника и язвенный колит: точки соприкосновения. Анализ клинического случая
- 81 Малых М.В., Никольская К.А., Винокурова Л.В., Лесько К.А., Бойко Н.В., Савенкова Н.А., Андрианов А.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А.** Гипертриглицеридемический панкреатит: клинический случай



FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 29 №2 2022



Henri Matisse.
Corner of the Artist's Studio.
1912. Oil on canvas,
191.5×114 cm.
Private collection

NEWS OF MEDICINE

REVIEWS

- 10 **Novikov D.G., Pakhtusova P.O., Zolotov A.N., Livzan M.A., Bikbavova G.R.** Neutrophil extracellular traps: a new perspective on the pathogenesis of inflammatory bowel disease
- 18 **Krolevets T.S., Livzan M.A., Syrovenko M.I.** New in the diagnosis and therapy of gluten-associated diseases
- 25 **Spivak E.M., Khavkin A.I.** Epstein–Barr virus in chronic gastroduodenal pathology in children (literature review)
- 30 **Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A., Kolgina N.Yu.** The state of the psychoemotional sphere in patients with inflammatory bowel diseases

CLINICAL EXPERIENCE

- 38 **Krutikhina S.B., Yablokova E.A., Galstyan L.A., Gorelov A.V.** The role of prebiotics in the formation of the microbiome in children of the first year of life

ORIGINAL ARTICLES

- 42 **Tikhonov S.V., Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Lischuk N.B.** Lifestyle modification in patients with non-erosive reflux disease and overweight or obesity
- 50 **Gorban V.V., Matveeva E.V.** Prospects for sonographic transabdominal diagnostics of comorbid gastroesophageal reflux disease at the outpatient stage

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DRUGS

- 56 **Chebotareva M.V., Nikolskaya K.A., Valitova E.R., Bordin D.S.** Modern principles of diagnosis and treatment of GERD. What is the place of alginates?

CLINICAL CASE

- 63 **Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Belyaev G.V., Khaimenova T.Yu., Khomeriki S.G.** What can be hidden under the mask of unspecified hepatitis: a clinical observation and a literature review
- 69 **Gubanova A.V., Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I.** Autoimmune gastritis: are there clinical stigmas? Discussion by the example of a clinical case
- 74 **Kozlova I.V., Tikhonova T.A.** Irritable bowel syndrome and ulcerative colitis: touch points. Analysis of a clinical case
- 81 **Malykh M.V., Nikolskaya K.A., Vinokurova L.V., Lesko K.A., Boyko N.V., Savenkova N.A., Andrianov A.V., Bordin D.S., Dubtsova E.A.** Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a clinical case

Главный редактор — Д.А. Сычев
 Куратор номера — Д.С. Бордин
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник
 Арт-директор — М.А. Лындина
 Корректор — Л.Ю. Андреева
 Художники-дизайнеры —
 М.И. Полякова, А.И. Смирнов
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru



Председатель Совета директоров —

И.Г. Красивская

Генеральный директор — О.О. Горяинова

Адрес издателя: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Адрес редакции: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Подписка и распространение:

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

Руководитель Департамента по рекламе

в медицинской прессе — Н.И. Дивлекеева

Департамент по рекламе в медицинской

прессе — А.А. Пантелеева, А.Д. Луковкина,

Е.С. Фомина

Руководитель направления

«Женское здоровье» — О.А. Михно

Свободная цена

Издание зарегистрировано 24.03.93;

перерегистрировано «Федеральной службой

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ
 Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,
 дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НМИЦ оториноларингологии, Москва, Россия
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,
 Москва, Россия
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, РМАНПО, Москва, Россия
 ТАТОНЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Кардиологии, Москва, Россия
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
 Иркутск, Россия
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК).

Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Editor of the issue: Dmitry S. Bordin
 Science editors: Valentina I. Sokolenko,
 Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru



Chairman of Board of Directors:

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9126 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

- ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTSEFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA Yu. GERASIMEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLYA A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRYA SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0.418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва**

Глубокоуважаемые коллеги!

Позвольте представить Вашему вниманию выпуск журнала «Фарматека», посвященный вопросам гастроэнтерологии, в который вошли оригинальные исследования, обзорные статьи и клинические наблюдения. Обзор Д.Г. Новикова и соавт. систематизировал информацию о феномене формирования нейтрофилами внеклеточных ловушек (нетоза) при воспалительных заболеваниях кишечника. Они служат физическим барьером, препятствующим распространению воспалительного процесса, но при этом в некоторых случаях могут усугублять и потенцировать его.

Психоэмоциональные проблемы и их влияние на качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника проанализированы в обзорной статье Ю.П. Успенского и соавт. Показано, что психологический статус и качество жизни находятся под влиянием множества факторов, включающих наличие и тяжесть течения воспалительных заболеваний кишечника, их внекишечных проявлений, осложнений и оперативных вмешательств, а также эффективности подобранной терапии.

И.В. Козлова и Т.А. Тихонова представили клинический случай дебюта язвенного колита под маской постинфекционного СРК, что в отсутствие колоноскопии стало причиной запоздалой диагностики. Обсуждаются подходы к оценке СРК-подобных симптомов у пациентов с язвенным колитом, актуальные и потенциальные биомаркеры данных заболеваний.

С.В. Тихонов и соавт. провели исследование с целью сравнения эффективности изменения образа жизни и классической терапии ингибиторами протонной помпы больных неэрозивной формой ГЭРБ с избыточным весом или ожирением. Авторами было показано, что коррекция пищевого поведения и снижение веса характеризуются схожим с терапией ИПП контролем изжоги и регургитации.

А.В. Губанова и соавт. привлекают внимание к проблеме своевременной диагностики хронического аутоиммунного гастрита. Приведено клиническое наблюдение пациентки с синдромом диспепсии и анемией легкой степени, с сопутствующим аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и продемонстрирован алгоритм обследования для диагностики хронического аутоиммунного гастрита.

В клиническом наблюдении М.В. Малых и соавт. представлен больной редкой формой рецидивирующего панкреатита, развившегося на фоне гипертриглицеридемии. Рецидивирующее течение гипертриглицеридемического панкреатита приводит к формированию фиброза паренхимы поджелудочной железы и снижению ее экзо- и эндокринной функций. Обсуждены трудности диагностики и принципы этиопатогенетической терапии.

Сложнейшую проблему дифференциальной диагностики при «гепатите неуточненной этиологии», проиллюстрированную клиническим наблюдением пациента с саркоидозом печени, представили Е.В. Винницкая и соавт. Диагностика саркоидоза печени сложна, поскольку большинство случаев поражения печени при саркоидозе клинически бессимптомны: крайне редко развиваются желтуха, хронический холестаз и портальная гипертензия. Авторы подчеркнули необходимость верификации диагноза «гепатит неуточненной этиологии» всеми возможными методами уже при первом обращении пациента.

В статье Т.С. Кролевец и соавт. рассматриваются варианты непереносимости глютена. Особое внимание уделено чувствительности к глютену без целиакии. Описаны ее возможные причины, патогенез, критерии диагностики, вопросы дифференциальной диагностики с целиакией, синдромом раздраженного кишечника и возможности терапии данных расстройств.

Желаю вам приятного прочтения.

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Новые приоритеты россиян: забота о здоровье стала осознанной необходимостью

Почти для трех (58%) из пяти россиян возрастает важность здорового образа жизни. По этому показателю Россия занимает второе место среди 15 стран – участниц исследования STADA Health Report, уступив только Португалии (62%). При этом половина (49%) опрошенных россиян уделили больше внимания здоровому питанию в течение последнего года, заняв по этому показателю четвертое место среди 15 стран-участниц. За 2 года пандемии серьезно возросла значимость личной гигиены. Приобретенные полезные привычки россияне планируют сохранить и в будущем: по-прежнему тщательно мыть руки намерены 45% респондентов, носить маски в людных местах после окончания пандемии – каждый пятый (20%), поддерживать дистанцию в 1,5 метра – почти каждый третий (31%). Исследование STADA Health report также показало, что россияне активно пополняют домашние аптечки, принимают витамины и пищевые добавки. Почти половина (49%) опрошенных россиян заявили, что за последний год они чаще обращались за советом в аптеку и заполнили свои домашние аптечки. Такой результат более чем вдвое (21%) выше среднего результата по опросу, и это самый высокий национальный показатель. Исследование продемонстрировало, что россияне начинают лечиться сразу при первых симптомах заболевания. Это отличительная особенность жителей нашей страны от европейцев. Например, 52% россиян при первых признаках простуды используют спреи для носа и горла, другие препараты «первой помощи». В России этот показатель в 2 раза выше, чем в среднем по Европе. По данным STADA Health Report, российскому потребителю очень важно, кто производит те препараты, которые они покупают, важно доверие и постоянная коммуникация бренда с потребителем. Об этом сообщили

45% респондентов из России, тогда как в среднем по опросу этот показатель составляет лишь 38%. В России 61% респондентов в вопросах здоровья доверяют врачам, 36% – фармацевтам (remedium.ru).

ВОЗ дала определение постковидному синдрому

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые дала определение постковидному синдрому (long covid), который наблюдается у пациентов в течение 3 месяцев после развития инфекции. Согласно представленному определению, постковидный синдром может быть диагностирован у больных с историей подтвержденного COVID-19 обычно в течение 3 месяцев после выявления инфекции. Симптомы, как правило, длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены другими причинами. Среди проявлений постковидного синдрома называют усталость, одышку, нарушение когнитивных функций, которые негативно влияют на повседневную деятельность. Отдельно отмечается, что симптомы могут меняться и рецидивировать с течением времени. Первая редакция определения была разработана совместно пациентским сообществом, исследователями и врачами из всех регионов ВОЗ. В дальнейшем при появлении новых данных возможно изменение данного определения (remedium.ru).

После тяжелого COVID-19 в течение года сохраняется повышенный риск смерти

У пациентов, выздоровевших после тяжелого течения коронавирусной инфекции, в течение года наблюдается повышенный более чем 2 раза риск смерти. Как подсчитали авторы статьи, опубликованной в *Frontiers in Medicine*, вероятность смерти в течение 12 месяцев после COVID-19 выше у лиц моложе 65 лет. В рамках исследования ученые изучили электронные медицинские записи 13 638 участников, прошедших ПЦР-тест на ковид, 178 пациентов, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции, и 246 – легкую и умеренную формы заболевания.

Все участники на момент включения в исследование уже выздоровели. Целью исследования было оценить возможные последствия в течение года. Оказалось, что после тяжелого течения COVID-19 статистически значимо повышается риск смерти в течение года после выздоровления. Однако наиболее удивительным было то, что у лиц младше 65 лет риск смерти повышался на 223%, что существенно выше, чем у лиц старше этого возраста. Авторы отмечают, что только 20% летальных исходов были напрямую связаны с общеизвестными последствиями COVID-19, такими как проблемы сердечно-сосудистой или респираторной систем. Авторы публикации указывают, что коронавирусная инфекция может, судя по всему, оказывать долгосрочный негативный эффект на здоровье человека, в связи с чем на первый план выходит вакцинация как способ предотвратить тяжелое течение заболевания (rg.ru).

Цирроз печени повышает риск смерти от инфекции SARS-CoV-2 в 3 раза

По результатам масштабного американского когортного исследования с использованием объединенной национальной базы данных COVID (N3C), хроническая печеночная недостаточность (ХПН) и цирроз печени увеличивают риски неблагоприятных исходов от COVID-19. В когортах пациентов с ХПН риск смерти от всех причин в течение 30 дней составлял у людей с циррозом 3,9% при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19 и 8,9% – при положительном тесте. При наличии цирроза риск смерти у больных COVID-19 повышался в 3,31 раза. Обзор результатов опубликован в журнале *Gastroenterology* (medvestnik.ru).

Гепатит В может изменять ДНК клеток печени за годы до выявления рака

О том, что заболеваемость первичным раком печени связана с гепатитом, известно давно. Результаты исследований показывают, что заражение вирусом повышает риск его

развития в 100 раз. Прогноз пятилетней выживаемости при данном виде рака составляет всего 2–3%. Ученые испанского Университета Сантьяго-де-Компостела установили, что вирус гепатита В оказался интегрирован в ДНК трети образцов клеток первичного рака печени. В ряде случаев вирус значительно изменил генетический код инфицированных клеток. Чтобы выяснить, как и когда вирус проник в клетки, исследователи использовали компьютерное моделирование. В некоторых случаях оказалось, что это произошло за годы до постановки диагноза рака, а в одном – за 21 год. В мире живут около 300 млн человек с хроническим гепатитом В. По оценкам ВОЗ, только в 2019 г. из-за этого вируса умерли около 820 тыс. человек, в основном из-за цирроза печени и гепатоцеллюлярного (первичного) рака (medportal.ru).

Неалкогольная жировая болезнь печени повышает риск развития сердечно-сосудистых событий

Группа итальянских врачей проанализировала 36 долгосрочных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 5 802 229 человек с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) или без нее. Результаты мета-анализа опубликованы в журнале *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*.

Средний возраст пациентов составил 53, среднее время наблюдения – 6,5 года. За время наблюдения выявлено 99 668 случаев летальных и нелетальных ССЗ.

Мета-анализ показал, что НЖБП связана с повышением риска кардиальных событий (отношение рисков [ОР]=1,45). Для нелетальных кардиальных событий ОР составило 1,2, для летальных – 1,3. При этом риск заметно повышался в зависимости от активности заболевания (ОР=2,29), в особенности от выраженности фиброза печени (ОР=2,5). Риск не зависел от возраста, пола, ожирения, диабета и других кардиометаболических факторов.

Авторы исследования считают, что при наблюдении пациентов с НЖБП врачам не следует забывать о воз-

можном развитии сердечно-сосудистых заболеваний (medvestnik.ru).

Ассоциация между инфекцией *Helicobacter pylori* и инсультом

Результаты мета-анализа, включившего 25 исследований, в которых были проанализированы данные о IgG против *Helicobacter pylori*, 9 исследований, в которых оценивали антитела к антигену CagA и 6 исследований дыхательного теста с C-мочевинной предполагают, что хеликобактерная инфекция связана со значительным повышением риска инсульта. Чтобы выяснить, может ли ранняя эрадикация *Helicobacter pylori* снизить частоту развития инсульта, необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования (*J Neurol* 2021;268(9):3238–3248).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние пробиотиков на качество жизни, депрессию и тревогу у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Мета-анализ 11 плацебо-контролируемых исследований выявил небольшое преимущество пробиотиков перед плацебо в отношении качества жизни [средняя разница -0,36 (95% ДИ: 0,07; 0,64); $p=0,01$] у пациентов с синдромом раздраженного толстого кишечника (СРК) и отсутствие их влияния на симптомы тревоги и депрессии. Поскольку изученные пробиотики не оказывают избирательного воздействия на психику и головной мозг, авторы считают необходимым изучение у больных СРК пробиотиков второго поколения – психобиотиков (*J Clin Med*. 2021;10(16):3497).

Устекинумаб при внекишечных проявлениях воспалительных заболеваний кишечника

В систематическом обзоре 9 исследований (8 ретроспективных и 1 проспективное) с участием 254 пациентов с внекишечными проявлениями воспалительных заболеваний кишечника показана эффективность устекинумаба, особенно при дерматологических и ревматологических проявле-

ниях. Эффективность при артралгии и псориатическом артрите продемонстрирована у 152 участников 3 исследований высокого качества. Высокая степень ответа на лечение устекинумабом отмечена в 7 исследованиях с участием 65 пациентов с псориазом, гангренозной пиодермией и узловатой эритемой. Сообщалось об обнадеживающих результатах применения препарата при афтозном стоматите и увеите, но данные были ограничены 20 пациентами из двух исследований. Напротив, при аксиальном спондиллоартрите устекинумаб оказался неэффективным. Полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения (*J Crohns Colitis*. 2021;15:1236–1243).

Одновременное использование иммуномодулятора и устекинумаба для индукционной терапии болезни Крона

Согласно заключению мета-анализа 6 исследований с участием 1507 пациентов, одновременное использование иммуномодулятора с устекинумабом с целью индукции ремиссии при болезни Крона значительно превосходило по эффективности монотерапию устекинумабом. Сравнения частоты нежелательных явлений между монотерапией и комбинированной терапией не проводилось (*J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(7):1744–1753).

Антибиотики при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Современные методы лечения детских воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) нацелены на иммунную систему и часто не позволяют поддерживать длительную ремиссию, поэтому существует высокая потребность в разработке альтернативных стратегий лечения. В систематическом обзоре, включившем 2 РКИ ($n=101$, 4,4–18 лет, 43% мужского пола) с низким риском систематической ошибки показано, что при болезни Крона легкой и средней степени тяжести комбинация азитромицина с метронидазолом ($n=35$) не вызывала существенно более выраженного ответа (снижение педиатри-

ческого индекса активности заболевания [PUCAI] $\geq 12,5$ или ремиссия). С точки зрения индукции ремиссии азитромицин+метронидазол (PCDAI ≤ 10) превосходил по эффективности монотерапию метронидазолом. При остром тяжелом колите средний 5-дневный PUCAI был значительно ниже в группе антибиотиков (ванкомицин, амоксициллин, метронидазол, доксициклин)+внутривенные кортикостероиды (n=16) по сравнению только с внутривенными кортикостероидами (n=12), тогда как частота ремиссии не различалась между группами. О серьезных нежелательных явлениях, связанных с приемом лекарств, не сообщалось. Результаты этого систематического обзора подчеркивают недостаток доказательств, поддерживающих применение антибиотиков при ВЗК у детей, поэтому перед их широким внедрением в повседневную практику необходимы дальнейшие исследования (Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;15(8):891–908).

Противовирусная профилактика беременных для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери ребенку

Мета-анализ 129 рандомизированных контролируемых и нерандомизированных исследований (157 статей), в котором оценивались следующие противовирусные препараты: тенофовира дизопроксилфумарат в дозе 300 мг (19 исследований с участием 1092 матерей и 1072 новорожденных), ламивудин 100–150 мг (40 исследований с участием 2080 матерей и 2007 новорожденных) и телбивудин 600 мг (83 исследования с участием 6036 матерей и 5971 новорожденного) подтвердил высокую эффективность послеродовой противовирусной профилактики для снижения риска передачи вируса от матери ребенку. Объединенные отношения шансов передачи инфекции по результатам РКИ были аналогичными для всех препаратов: 0,10 (95% ДИ: 0,03–0,35) для тенофовира дизопроксилфумарата, 0,16 (0,10–0,26) для ламивудина и 0,14 (0,09–0,21)

для телбивудина. Объединенные ОШ в нерандомизированных исследованиях составили 0,17 (0,10–0,29), 0,17 (0,12–0,24) и 0,09 (0,06–0,12) соответственно. Повышенного риска каких-либо проблем с безопасностью для матери или новорожденных не выявлено. Полученные результаты подтверждают рекомендацию ВОЗ 2020 г. о назначении противовирусных препаратов во время беременности для профилактики передачи вируса от матери ребенку (Lancet Infect Dis. 2021;21(1):70–84).

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Антисекреторные препараты как фактор риска рецидива инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*

Мета-анализ 9 исследований («случай–контроль», когортные и клинические) с участием 5668 пациентов, из которых у 1003 (17,7%) развился рецидив инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*, показал, что у пациентов, получавших антисекреторные препараты, вероятность развития рецидива инфекции была на 64% выше, чем у пациентов, не получавших препаратов этих групп. Использование ингибитора протонной помпы (ИПП) было связано с максимальным повышением риска (на 84%) по сравнению с отсутствием антисекреторных препаратов. В связи со значительной гетерогенностью дизайна исследований для выяснения ятрогенных эффектов антисекреторных препаратов необходимы дополнительные исследования, но ненужное использование ИПП следует прекратить (Clin Infect Dis. 2021;73(1):e62–e68).

Безопасность парацетамола после резекции печени

В систематическом обзоре, включившем два рандомизированных контролируемых и четыре проспективных наблюдательных исследования, показана безопасность применения парацетамола в стандартной дозе для послеоперационной анальгезии у взрослых пациентов, перенесших операцию по поводу резекции пече-

ни. Совместное применение парацетамола с морфином не приводило к повышению частоты нежелательных явлений по сравнению с монотерапией морфином, а в двух исследованиях продемонстрирован морфин-сберегающий эффект парацетамола. Качество исследований было умеренным. Четыре исследования, в которых изучали послеоперационные уровни парацетамола и его метаболитов в моче, не обнаружили каких-либо доказательств токсичности. В одном исследовании отмечено снижение уровня глутатиона, но не до клинически значимого уровня. У пациентов с дополнительными факторами риска гепатотоксичности рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы парацетамола (HPB (Oxford). 2021:S1365-182X(21)01589-6).

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В России одобрен инновационный препарат для лечения синдрома короткой кишки

Компания «Такеда Россия» получила регистрационное удостоверение на тедуглутид – первый в мире лекарственный препарат, разработанный для лечения пациентов с синдромом короткой кишки с кишечной недостаточностью (СКК-КН) в возрасте от 1 года и старше. Синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью (СКК-КН) – снижение функциональности тонкой кишки в результате резекции или врожденных пороков, приводящее к хронической кишечной недостаточности и нарушению адекватного роста и развития пациента. СКК-КН встречается с частотой 1–5 на 1 млн человек, летальность при синдроме короткой кишки колеблется от 11 до 37,5%. Пациентам с СКК-КН необходимо поддерживать жизнедеятельность с помощью парентерального питания (ПП) и инфузионной терапии (ИТ) на протяжении всей жизни. Несмотря на то что ПП/ИТ спасает больного, оно не может полноценно заменить энтеральное питание, а зависимость от такой терапии может приводить к развитию серьезных

осложнений и заболеваний. Препарат тедуглутид способен улучшить адаптацию кишечника, стимулируя естественное усвоение жидкости и питательных веществ у пациентов с СКК-КН. Впоследствии это может приводить к сокращению и полному отказу от ПП/ИТ. Препарат имитирует действие природного гормона – глюкагоноподобного пептида-2 (ГПП-2), стимулируя адаптацию кишечника и увеличивая абсорбционную способность слизистой кишки. Препарат вводится подкожно. Рекомендованная дозировка составляет 0,05 мг/кг массы тела 1 раз в день для взрослых и детей. Тедуглутид прошел рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование в течение 24 недель с участием 59 пациентов, зависимых от ПП/ИТ, в возрасте от 1 года до 17 лет. Результаты исследования продемонстрировали стойкую эффективность препарата в динамике с постоянным снижением потребности пациентов в ПП/ИТ: к 24-й неделе применения необходимый объем ПП/ИТ снизился на 41,57%, а необходимая длительность ПП/ИТ – на 26,09%. Три пациента к 24-й неделе применения препарата достигли независимости от парентерального питания. Схожие результаты исследований и отсутствие нежелательных реакций было отмечено и у взрослых пациентов (vrachirf.ru).

AGA рекомендовала монотерапию биопрепаратами при болезни Крона

Эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) предлагают при болезни Крона не откладывать индукцию биопрепаратами, используя в качестве первой линии 5-аминосалицилаты и/или кортикостероиды. Доказательства в пользу ранней индукции пока не считаются сильными, но вред от прогрессирования заболевания перевешивает риск избыточного лечения. Для взрослых амбулаторных пациентов с умеренной или тяжелой болезнью Крона AGA настоятельно рекомендует индукционную и поддерживающую терапию ингибиторами ФНО-альфа или устекинумабом. Полный текст

рекомендаций опубликован в журнале Gastroenterology. Для пациентов, никогда не получавших биопрепараты, также рекомендуется индукционная терапия инфликсимабом, адалимумабом или устекинумабом вместо цертолизумаба пэгола. Эта убедительная рекомендация отражает результаты сетевого мета-анализа, в котором цертолизумаб пегол был наименее эффективным, без каких-либо доказанных различий в эффективности между инфликсимабом, адалимумабом и устекинумабом. Для пациентов, никогда не получавших биопрепараты и иммуномодуляторы, рекомендации предлагают комбинированное лечение инфликсимабом или адалимумабом+тиопурином. Из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований не рекомендуется комбинированная терапия устекинумабом или ведолизумабом. Для безуспешно лечившихся ингибиторами ФНО-α настоятельно рекомендуется устекинумаб. Для пациентов, которые первоначально отвечали на инфликсимаб, а затем потеряли ответ (вторично не отвечающие), настоятельно рекомендуется адалимумаб и устекинумаб, в то время как ведолизумаб получает еще одну условную рекомендацию. Для пациентов с умеренной или тяжелой люминальной формой заболевания рекомендуется индукция и поддержание инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумаба пеголом, ведолизумабом или устекинумабом без лечения. 5-аминосалицилаты или сульфасалазин из-за недостаточной эффективности для поддержания ремиссии не рекомендуются. Натализумаб не рекомендуется из-за риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (medvestnik.ru).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Куркумин при воспалительных заболеваниях кишечника

Согласно систематическому обзору, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) получены многообещающие результаты при использовании куркумина как от пациентов с

язвенным колитом (ЯК), так и с болезнью Крона (БК), хотя результаты некоторых мета-анализов противоречивы, возможно, из-за наличия систематической ошибки во включенных исследованиях. Действие куркумина достигается за счет нескольких механизмов, таких как снижение экспрессии интерлейкина (ИЛ)-1, -6, -12 и фактора некроза опухоли альфа. Кроме того, он снижает уровень активных форм кислорода, таких как супероксид-анионы и малоновый диальдегид. В целом результаты использования куркумина у пациентов с БК и ЯК оценить сложно, потому что в РКИ применялись разные дозы, составы куркумина, пути введения и продолжительность лечения. Количество пациентов в выборках также обычно невелико (J Med Food 2021;24(7):675–685).

Потребление красного мяса повышает риск неалкогольной жировой болезни печени

Международная группа в исследовании Golestan оценила связь между потреблением мяса и риском развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на когорте в 50 тыс. человек. Люди с наибольшим потреблением красного мяса имели повышенный риск НАЖБП. Исследование Golestan с участием Тегеранского медицинского университета, Национального института рака США (NCI) и Международного агентства по изучению рака (IARC) проходило в Иране, в популяции с низким потреблением мяса и мясных продуктов. Результаты опубликованы в The American Journal of Gastroenterology. Общее количество участников составило 50 тыс. человек в возрасте 40–75 лет. Доля мужчин в исследовании – 51,6%, средний возраст участников – 52,5±6,6 года, средние показатели индекса массы тела – 28,3±3 кг/м². Участники, потреблявшие больше красного мяса, в среднем имели большую окружность талии. Чаще всего это были мужчины, курильщики, периодически употреблявшие алкоголь. Участники с диагнозом НАЖБП в среднем были моложе, имели более высокий индекс массы тела и окружность талии (medvestnik.ru).

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.10-16>**Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новый взгляд на патогенез воспалительных заболеваний кишечника**Д.Г. Новиков, П.О. Пахтусова, А.Н. Золотов, М.А. Ливзан, Г.Р. Бикбавова
Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия**Neutrophil extracellular traps: a new perspective on the pathogenesis of inflammatory bowel disease**D.G. Novikov, P.O. Pakhtusova, A.N. Zolotov, M.A. Livzan, G.R. Bikbavova
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Целью данного обзора является систематизация имеющейся информации о феномене нетоза (формировании нейтрофилами внеклеточных ловушек) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) служат физическим барьером, препятствующим распространению воспалительного процесса, но при этом в некоторых случаях могут усугублять и потенцировать его. Известно, что повышенное количество нетозных сетей не специфично для ВЗК, однако более высокие уровни и качественные особенности белков, связанных с нейтрофильными ловушками, позволяют проводить дифференциальный диагноз как между органической и функциональной патологией, так и внутри группы ВЗК. Чрезмерное привлечение нейтрофилов в очаг воспаления влечет за собой повреждение тканей за счет высвобождения токсичных продуктов и активных форм кислорода. Пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску как первичной, так и повторной венозной тромбоэмболии, а также относительно высоким показателям сердечно-сосудистой заболеваемости. Повреждение клеток кишечника и межклеточных контактов, приводящее к нарушению эпителиального барьера, служат важнейшей характеристикой в патофизиологии ВЗК, а нарушение сосудистого эндотелия способствует задержке заживления кишечных язв, что также усугубляет процесс поражения кишечника. Цель представленного обзора – выяснить степень изученности процесса нетоза при воспалительных заболеваниях кишечника и определить, какие вопросы требуют дальнейшего более пристального рассмотрения для формирования новых патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, тромбоз, внеклеточные нейтрофильные ловушки

Для цитирования: Новиков Д.Г., Пахтусова П.О., Золотов А.Н., Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новый взгляд на патогенез воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2022;29(2):10–16. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.10-16

This review is aimed to the systematization of the available information about the phenomenon of NETosis (the formation of neutrophil extracellular traps) in inflammatory bowel diseases (IBD). Neutrophil extracellular traps (NETs) serve as a physical barrier that prevents the spread of the inflammatory process, but in some cases they can exacerbate and potentiate it. It is known that an increased number of NETose networks is not specific for IBD, however, higher levels and qualitative features of proteins associated with neutrophil traps allow for a differential diagnosis both between organic and functional pathology, and within the IBD group. Excessive recruitment of neutrophils to the focus of inflammation leads to tissue damage due to the release of toxic products and reactive oxygen species. Patients with IBD are at increased risk for both primary and recurrent venous thromboembolism, as well as relatively high rates of cardiovascular morbidity. Injury to intestinal cells and intercellular junctions, leading to disruption of the epithelial barrier, is a critical feature in the pathophysiology of IBD, and disruption of the vascular endothelium leads to delayed healing of intestinal ulcers, which also aggravates the process of intestinal damage. The formation of NETs in bowel diseases is a relatively new area, which provides an opportunity to study the potential contribution of the neutrophil during this pathology. The purpose of this review is to clarify the degree of knowledge of the process of NETosis in inflammatory bowel diseases and to determine what issues require further close investigation for the development of new pathogenetically substantiated methods of diagnosis and treatment.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, thrombosis, extracellular neutrophil traps

For citations: Novikov D.G., Pakhtusova P.O., Zolotov A.N., Livzan M.A., Bikbavova G.R. Neutrophil extracellular traps: a new perspective on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Farmateka. 2022;29(2):10–16. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.10-16

Введение

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) представляют собой две нозологии, объединенные единым термином «воспалительные заболевания кишечника». ВЗК привлекают внимание всего мира из-за их растущей

распространенности. В США около 3 млн человек имеют диагноз БК или ЯК и ежегодно диагностируется до 70 тыс. новых случаев заболевания [1]. В России ежегодный прирост заболеваемости увеличился в 6 раз за последние 10 лет. Дебют ВЗК, как правило,

отмечается у людей трудоспособного возраста, пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни [2]. Социальная значимость этих заболеваний обусловлена необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, терапии, регулярным физи-

кальным, лабораторным и инструментальным обследованиями, высоким риском инвалидизации, необходимостью в госпитализациях, повышением качества и увеличением продолжительности жизни, а также предотвращением прогрессирования патологического процесса и развития осложнений.

На сегодняшний день причины возникновения ВЗК остаются неизвестными. Общепринятая концепция развития ВЗК включает комплекс генетической предрасположенности, нарушений регуляции иммунных реакций, микробного дисбиоза и влияния факторов окружающей среды [3]. Несмотря на то, что у ЯК и БК клиническая картина имеет значительные различия, увеличение количества и активация нейтрофилов в крови и в слизистой оболочке кишки, а также хроническое воспаление являются их общими чертами.

Цель представленного обзора – выявить степень изученности процесса нетоза при воспалительных заболеваниях кишечника и определить, какие вопросы требуют дальнейшего более пристального рассмотрения для формирования новых патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения.

Роль нейтрофилов в патогенезе ВЗК

Нейтрофилы – основные агенты иммунной системы, составляют около 70% лейкоцитов в крови человека и являются одними из первых клеток, реагирующих на воспаление и прибывающих к месту инфекции. Нейтрофилы представляют собой фенотипический гетерогенный пул клеток крови, которые воздействуют как на микробные клетки, так и на клетки организма хозяина через продукцию цитокинов и антимикробных белков. Они являются одновременно как модуляторами воспаления, так и агентами иммунной системы. Нейтрофилы вызывают повреждение и гибель клеток, высвобождая миелопероксидазу и нейтрофильную эластазу [4], а также генерируя высокотоксичный супероксид кислорода и перекись водорода, в результате чего происходит окислительный взрыв, что непосред-

ственно разрушает клеточные мембраны [5]. Нейтрофилы играют ключевую роль в воспалительном процессе и при ВЗК, производят в большом количестве активные формы кислорода, что в конечном итоге приводит к повреждению эпителиального барьера [6]. Помимо этого они высвобождают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-8, лейкотриен В₄, которые также повреждают эпителиальный барьер, привлекая еще большее количество нейтрофилов в кишечник [7]. Очевидно, что инфильтрация нейтрофилами коррелирует с активностью ВЗК и является широко используемым надежным маркером оценки степени тяжести повреждения при ЯК [8]. В качестве лабораторных маркеров могут определяться различные биоактивные молекулы, образуемые нейтрофилами в процессе воспаления. Например, кальпротектин – это белок цитозоля, связывающий кальций и цинк, который продуцируется полиморфноядерными нейтрофилами. На сегодняшний день фекальный кальпротектин считается одним из лучших лабораторных биомаркеров воспаления в кишечнике, поскольку является точным неинвазивным тестом, позволяющим отобрать пациентов для проведения дополнительного радиологического и/или эндоскопического исследования. Содержание данного маркера коррелирует с гистологической и эндоскопической оценкой активности ВЗК [9]. Комитет по выбору терапевтических мишеней при ВЗК STRIDE (The Committee on Strategies and Tactics for Recruiting to Improve Diversity and Excellence) рекомендовал использовать фекальный кальпротектин и С-реактивный белок для мониторинга ответа на терапию [10]. Лактоферрин – гликопротеин, который также синтезируется нейтрофилами, мононуклеарными фагоцитами и эпителиальными клетками. Как и в случае с фекальным кальпротектином, лактоферрин используется в дифференциальном диагнозе между воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, поскольку обладает высокой чувствительностью и специфичностью [11]. Существуют и

другие биомаркеры ВЗК, выделяемые нейтрофильными лейкоцитами.

Существует три основных схемы борьбы нейтрофилов с патогенами: фагоцитоз, дегрануляция с выделением активных форм кислорода и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [12]. Первые две схемы давно известны и хорошо изучены, тогда как об НВЛ стало известно относительно недавно.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Нетоз (от англ. Neutrophil extracellular traps, NET) – это физиологический процесс, характеризующийся выбросом НВЛ в ответ на патогенное воздействие [13]. НВЛ представляет собой сеть, высвобождающуюся из нейтрофильного лейкоцита в ответ на контакт с антигеном, который этот лейкоцит не в состоянии уничтожить при помощи фагоцитоза, дегрануляции и генерации активных форм кислорода.

НВЛ обнаружены коллективом авторов из Японии в 1996 г. [14]. Цель их исследования – уточнение процесса взаимосвязи между активацией нейтрофилов и апоптозом при помощи форбол-12-миристат-13-ацетата, при этом были обнаружены изменения, нетипичные ни для апоптоза, ни для некроза. H. Takei et al. предположили, что здесь может иметь место альтернативный путь гибели клеток. Ими были описаны процессы слияния мультиглобулярного ядра нейтрофила и уменьшение конденсации хроматина, разрушение ядерной оболочки при сохранении цитоплазматических органелл и дальнейшее разрушение мембраны [14]. В 2004 г. Brinkmann et al. более подробно описали этот процесс и назвали его нетозом [15]. Образование ловушек обусловлено взаимодействием нейтрофила с болезнетворным агентом, при этом основой ловушки выступают нити ДНК, связанные с гистонами и цитотоксическими белками – производными нейтрофилов, которые могут захватывать, нейтрализовать и уничтожать патогены [16]. В процессе нетоза наиболее часто обнаруживаются ферменты, которые его активируют: миелопероксидаза и нейтрофильная эластаза, они

являются маркерами высвобождения НВЛ [17].

НВЛ – внеклеточные структуры, которые являются физическим барьером, препятствующим распространению воспалительного процесса. Площадь ловушки может превышать размер нейтрофила в 10–15 раз, что позволяет атаковать крупные и/или многочисленные патогены [18]. Активация нейтрофильных ловушек обуславливается как инфекционными агентами (бактерии, вирусы, грибы, простейшие, паразиты), так и немикробными патогенами (например, аутоиммунные антитела, опухолевые клетки) [19]. Выделяют три типа нетоза. Первый – «суицидальный» нетоз. Начинается он с распознавания нейтрофилами воздействующих факторов, которые активируют внутриклеточные ферменты, способствуя деаминарованию гистонов и деконденсации хроматина [20]. Далее постепенно утрачивается ядерная мембрана и хроматин распределяется в цитоплазме, смешиваясь с цитоплазматическими белками, после чего выходит за пределы клеточной мембраны путем клеточного лизиса. В качестве завершения процесса ДНК высвобождается в виде внеклеточных ловушек. При «суицидальном» нетозе клетка разрушается. Второй вид – витальный, при котором высвобождение НВЛ происходит без потери ядерной или плазматической мембраны и гибели клетки. В этом случае последовательно происходят процессы увеличения ядерной оболочки, деконденсация ядер и разрушения ядерной оболочки. После высвобождения ядра нейтрофилы по-прежнему способны к фагоцитозу [21]. Третий тип был описан S. Yousefi et al. из Бернского университета, при котором вместо ядерной ДНК высвобождается митохондриальная [22].

Условно-патогенные бактерии также индуцируют образование НВЛ, что может нарушать естественную микрофлору организма [23], при муковисцидозе НВЛ индуцируют выработку ИЛ-8, что усугубляет процесс течения заболевания [24], при ревматоидном артрите служат основой для аутоантител [25], при васкулите способствуют тромбообразованию, создавая условия

для адгезии тромбоцитов [26], а также способствуют прогрессированию рака захватывая и распространяя раковые клетки [27]. В связи с этим возникает необходимость в более подробном изучении механизмов, регулирующих нетоз.

НВЛ, эпителиальный барьер и ВЗК

Совокупность различных современных факторов образа жизни оказывает влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению его разнообразия. Важной характеристикой кишечной микробиоты является ее индивидуальная изменчивость, обусловленная генетической предрасположенностью. Микрофлора толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонию, разнообразие которых зависит от состава химуса. То есть пищевые волокна, сахара и белки, которые не перевариваются ферментами макроорганизма в тонкой кишке, ферментируются микробиотой. Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ВЗК остаются неизвестными, предполагают о прямом воздействии на состав микробиома толстой кишки и косвенные эффекты через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [28]. Совокупность факторов агрессии: нарушение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов приводят к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, нарушается барьерная функция, которая в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. Энтероциты – наиболее распространенный тип клеток, которые образуют эффективный барьер для защиты внутренней среды, контролируют селективное поглощение (абсорбцию) ионов, питательных веществ и других компонентов из люминальной среды [29]. Дисрегуляция эпителиального барьера с изменениями парацеллюляр-

ной проницаемости из-за измененных межклеточных соединений, вероятно, служит одним из ключевых первичных факторов в патогенезе ВЗК [30].

Парацеллюлярное (околоклеточное) пространство закрыто плотными соединениями (tight junctions, TJs), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул и строят динамический кишечный барьер [31]. Плотные контакты состоят из двух типов белков: трансмембранные белки, к которым относятся окклюдин и клаудины, а также трицеллюлин, молекулы адгезии соединений, и периферические мембранные белки апикальной части клеток zonula occludens (ZO-1, ZO-2 и ZO-3). Некоторые белки TJs обладают свойствами повышенной барьерной пропускной способности, другие образуют селективные по размеру и/или заряду каналы и поры [32]. Дисфункция TJs приводит к нарушению целостности кишечного барьера.

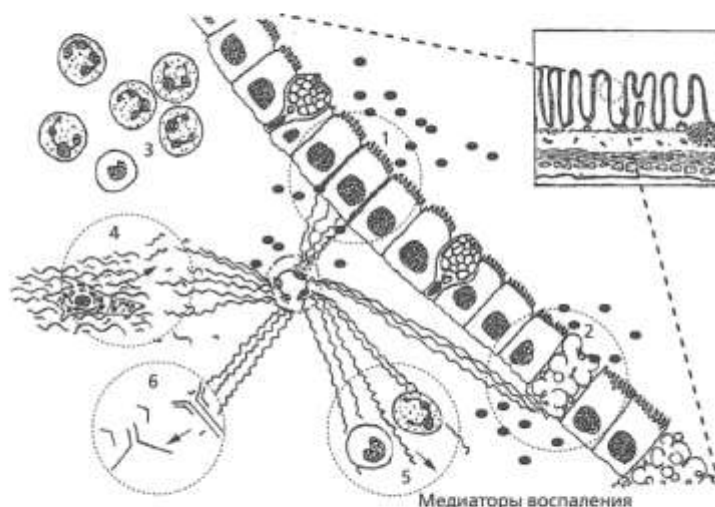
Для изучения роли НВЛ в патогенезе ВЗК E. Lin et al. была создана модель экспериментального колита у мышей, вызванного 3,5%-ным раствором декстран-сульфат натрия (DSS) [33]. Ученые наблюдали, что НВЛ изменяют целостность межклеточных соединений окклюдина, ZO-1 и E-кадгерина, индуцируют апоптоз эпителиальных клеток кишечника и увеличивают транслокацию просветных бактерий. Повреждение эндотелия приводит к локальной гипоксии, которая предшествует дисфункции эпителиального барьера, является важным патофизиологическим процессом образования эрозий, язв и воспаления при ВЗК. НВЛ у больных активным ЯК, оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, разрывая межклеточные плотные соединения с потерей нормальной морфологической картины [34]. Другие белки, связанные с НВЛ, такие как матриксные металлопротеиназы, разрушают E-кадгерин и окклюдин, тем самым приводя к дисфункции эпителиального барьера [35]. Описана роль катепсина G в расщеплении и активации PAR-4, что приводит к повышению парацеллюлярной проницаемости и барьерной дисфункции [36]. Кальпротектин также оказывает проапоптотическое действие

[37]. Таким образом, биологические эффекты медиаторов экспрессируемых НВЛ регулируют проницаемость, усугубляют воспаление и вызывают дисфункцию эпителиального барьера кишечника через разрывы и разрушение межклеточных контактов, приводя к апоптозу эпителиальных клеток (рис. 1).

В своей работе В. Drury et al. [16] проанализировали результаты ряда исследований, в которых при обследовании биоптата слизистой оболочки кишечника, кала или крови пациентов с ВЗК была обнаружена положительная корреляция между количеством НВЛ и активностью заболевания. Методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии выявлено увеличение миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы – специфических белков – маркеров процесса некроза, а также увеличение кальпротектина и катепсина G в биоптате и образцах кала. Далее биоматериал изучали методами иммунофлуоресценции, иммуногистохимии и вестерн-блота. Помимо миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы в сыворотке крови пациентов обнаружены и другие НВЛ-специфические маркеры: шитрулинированный гистон H3 (метод вестерн-блота), комплексы ДНК с нейтрофильной эластазой, миелопероксидазы и гистонами (метод иммунофлуоресценции). Методом иммуногистохимии обследованы образцы биоптата пациентов, в которых обнаружены ДНК, связанные с миелопероксидазой. Вероятно, такие различия могут быть связаны с разными диагностическими возможностями используемых методов обследования, а также ограничением перехода нуклеарных компонентов НВЛ из крови в ткани.

Повышенное количество НВЛ не специфично для ВЗК, однако более высокие уровни белков, связанных с НВЛ, включая миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу и кальпротектин, позволяют дифференцировать больных ВЗК от людей с функциональной патологией толстой кишки. Были описаны специфические для заболевания подмножества нейтрофилов, такие как гиперреактивные нейтрофилы интерферона I типа, которые считаются более восприимчивыми к образованию

Рис. Возможное повреждающее действие НВЛ, наблюдаемое при их избыточном формировании в кишечной стенке при ВЗК



Объяснение. Полученные данные свидетельствуют о том, что НВЛ способны повреждать эпителиальный барьер кишечника, способствуя нарушению межклеточных соединений (1) и апоптозу эпителиальных клеток (2), что приводит к повышению проницаемости кишечника и транслокации бактерий в кишечную стенку. Снижение барьерной функции и транслокация микроорганизмов усиливает эмиграцию нейтрофилов и моноцитов (3). НВЛ также повреждают соединительную ткань путем деградации компонентов внеклеточного матрикса (4) и способствуют усилению воспаления, опосредуя высвобождение медиаторов воспаления иммунными клетками (5). Можно предположить и другие эффекты НВЛ, требующие дальнейшего изучения, такие как разрушение терапевтических моноклональных антител (6), секреторных IgA протеолитическими ферментами, фиксированными в ловушке, а также возможный дефект клиренса НВЛ из-за снижения активности ДНКаз, наблюдаемых у пациентов с ВЗК.

НВЛ. Нейтрофилы CD177+, склонные к образованию НВЛ, обнаруживаются в больших количествах в крови и воспаленной слизистой оболочке кишечника пациентов как с ЯК, так и с БК [38]. CD177 – это гликопротеин, который концентрируется исключительно на нейтрофилах, нейтрофильных миелоцитах и метамиелоцитах, участвует в процессе миграции нейтрофилов и повышается при острой бактериальной инфекции [39]. CD177+нейтрофилы имеют более высокую экспрессию генов, кодирующих гранулярные белки и более активны при ряде заболеваний, таких как васкулит, астма и др. [40]. При ВЗК у CD177+нейтрофилов основная функция смещена в сторону микробной защиты, они выделяют больше активного кислорода, миелопероксидазы, кальпротектина и производят больше НВЛ, чем CD177 нейтрофилы [41]. Продолжительность жизни нейтрофилов увеличивается за счет факторов роста, цитокинов и продуктов жизнедеятельности микробов во время инфекции и воспалительного процесса [42]. Задержка апоптоза при-

водит к персистенции специфических аутоантигенов, повышенному риску повреждения тканей и повышенной способности к образованию НВЛ [24]. При ВЗК спонтанный апоптоз нейтрофилов задерживается ИЛ-8 и гранулоцитарным колоннестимулирующим фактором [43]. Таким образом, при ВЗК популяция нейтрофилов с повышенной способностью к образованию НВЛ может стимулироваться микробиотой кишечника через толл-подобные рецепторы [44]. Эта популяция уменьшается при истощении микробиоты под воздействием антибактериальной терапии [45].

Роль внеклеточных нейтрофильных ловушек в тромбообразовании при ВЗК

Пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску как первичной, так и повторной венозной тромбоэмболии, а также относительно высоким риском сердечно-сосудистой патологии [46]. Различные исследования показали, что НВЛ могут активировать тромбоциты, которые затем способствуют коа-

гуляции путем высвобождения фосфатидилсерина и прокоагулянтных микрочастиц тромбоцитов [47]. ВЗК характеризуются инфильтрацией и активацией макрофагов. Известно, что протромботические цитокины (такие, как ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) из воспаленной кишки при ВЗК активируют компоненты коагуляционного каскада и опосредуют изменения тромбоцитов, которые усиливают внекишечный тромбоз [48]. При ВЗК гибель энтероцитов является отличительной чертой кишечного воспаления [34], а повреждение эндотелия приводит к локальной гипоксии, дисфункции эпителиального барьера и служит основой патогенеза эрозии, язвы и воспаления при ВЗК [49].

Для выявления влияния НВЛ на прокоагулянтную активность тромбоцитов проведены эксперименты *in vitro*. В исследовании T. Li et al. [34] тромбоциты, выделенные от здоровых участников, инкубировали с нейтрофилами, выделенными из образцов пациентов с ВЗК. При этом у пациентов с активным ВЗК время коагуляции значительно сократилось по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии и контрольной группой. С помощью измерения мутности авторы исследования оценили способность

тромбоцитов, обработанных НВЛ, поддерживать образование фибрина: у пациентов с ВЗК были обнаружены более плотные фибриновые сети. Усиленное образование НВЛ обнаружено у мышей с DSS-индуцированным колитом на 6-й день эксперимента. НВЛ определяли методами иммуногистохимии, вестерн-блот и иммунофлуоресценции. Далее мышей лечили ДНКазой I, которая приводила к разрушению НВЛ и предотвращала повышение циркулирующих сывороточных уровней ИЛ-6 и ФНО- α , а также улучшала гемостаз. Повреждение клеток кишечника, приводящее к нарушению эпителиального барьера, служит важнейшей характеристикой в патофизиологии колита, а нарушение сосудистого эндотелия приводит к задержке заживления кишечных язв, что также усугубляет процесс поражения кишечника [50].

Заключение

Формирование и высвобождение НВЛ при заболеваниях кишечника являются относительно новой и малоизученной областью. Единый взгляд на механизмы, классификацию и роль НВЛ в настоящее время отсутствует. Детальная расшифровка этого процесса, на наш взгляд, открывает перспек-

тивы в проведении нескольких направлений. Во-первых, возможность дифференциальной диагностики не только между функциональной и органической патологией, но и внутри группы ВЗК. Во-вторых, возможность оценки т.н. глубины ремиссии ВЗК, что особенно актуально в аспекте профилактики колоректального рака у больных, поскольку известно, что патофизиология колоректального рака, ассоциированного с ВЗК, сводится к канцерогенному эффекту воспаления. В-третьих, изучение специфических для ВЗК механизмов формирования НВЛ позволит прогнозировать и мониторировать ответ на проводимую терапию наряду с такими неинвазивными маркерами, как фекальный кальпротектин и С-реактивный белок, рекомендованными Комитетом по выбору терапевтических мишеней при ВЗК STRIDE. И наконец, дальнейшее изучение этого направления поможет в разработке новых методов лечения ВЗК, направленных на снижение активности нейтрофилов, замедление высвобождения и ускорение клиренса НВЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dahlhamer J.M., Zammitti E.P., Ward B.W. et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Adults Aged ≥ 18 Years – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(42):1166–69. Doi: 10.15585/mmwr.mm6542a3.
- Белюсова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–63 [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., et al. Socio-demographic characteristics, course features, and treatment options for inflammatory bowel disease in Russia. Results of two multicenter studies. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2018;46(5):445–63. (In Russ.)].
- Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспек-
- ты диагностики и лечения. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2010;(2):60–5. [Livzan M.A., Makejkina M.A. Inflammatory bowel disease: current aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum, Gastroenterologiya (Suppl.).* 2010;(2):60–5. (In Russ.)].
- Carter R.I., Ungurs M.J., Mumford R.A., Stockley R.A. A-Val360: a marker of neutrophil elastase and COPD disease activity. *Eur Respir J.* 2012;41(1):31–38. Doi: 10.1183/09031936.00197411.
- Wright H.L., Moots R.J., Edwards S.W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nature Rev Rheumatol.* 2014;10(10):593–601. Doi: 10.1038/nrrheum.2014.80.
- Biasi F., Leonarduzzi G., Oteiza P.I. et al. Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms, Redox Considerations, and Therapeutic Targets. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(14):1711–47. Doi: 10.1089/ars.2012.4530.
- Zhou G.X., Liu Z.J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2017;18(9):495–503. Doi:10.1111/1751-2980.12540.
- Jairath V., Peyrin-Biroulet L., Zou G., et al. Responsiveness of histological disease activity indices in ulcerative colitis: a post hoc analysis using data from the TOUCHSTONE randomised controlled trial. *Gut.* 2019;68(7):1162–68. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316702.
- Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И. и др. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):30–3. Doi: 10.17116/terarkh201587230-33. [Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., et al. Fecal calprotectin concentration in the differential diagnosis of bowel diseases. *Terapevticheskiy*

- Архив. 2015;87(2):30–3. (In Russ.). Doi: 10.17116/terarkh201587230-33.
10. Colombel J.F., Panaccione R., Bossuyt P., et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779–89. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
 11. Mosli M.H., Zou G., Garg S.K., et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802–19. Doi: 10.1038/ajg.2015.120.
 12. Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L. et al. Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease. 2012;30(1):459–89. *Annu Rev Immunol*. Doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
 13. De Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(1):19–27. Doi: 10.1038/s41423-018-0024-0.
 14. Takei H., Araki A., Watanabe H., et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol*. 1996;59(2):229–40. Doi: 10.1002/jlb.59.2.229.
 15. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–35. Doi: 10.1126/science.1092385.
 16. Drury B., Hardisty G., Gray R.D., et al. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(1):321–33. Doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002.
 17. Metzler K.D., Fuchs T.A., Nauseef W.M., et al. Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood*. 2011;117(3):953–59. Doi: 10.1182/blood-2010-06-290171.
 18. Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*. 2009;30(11):513–21. Doi: 10.1016/j.it.2009.07.011.
 19. Branzk N., Papayannopoulos V. Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. *Semin Immunopathol*. 2013;35(4):513–30. Doi: 10.1007/s00281-013-0384-6.
 20. Lewis H.D., Liddle J., Cootte J.E. et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. *Nat Chem Biol*. 2015;11(3):189–91. Doi: 10.1038/nchembio.1735.
 21. Yipp B.G., Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013;122(16):2784–94. Doi: 10.1182/blood-2013-04-457671.
 22. Yousefi S., Stojkov D., Germic N., et al. Untangling «NETosis» from NETs. *Eur J Immunol*. 2019;49(2):221–27. Doi: 10.1002/eji.201747053.
 23. Yipp B.G., Petri B., Salina D., et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med*. 2012;18(9):1386–93. Doi: 10.1038/nm.2847.
 24. Gray R.D., Hardisty G., Regan K.H., et al. Delayed neutrophil apoptosis enhances NET formation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2018;73(2):134–44. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210134.
 25. Khandpur R., Carmona-Rivera C., Vivekanandan-Giri A., et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. Doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.
 26. Huang Y., Wang H., Wang C., et al. Promotion of Hypercoagulability in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis by C5a-Induced Tissue Factor-Expressing Microparticles and Neutrophil Extracellular Traps. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2780–90. Doi: 10.1002/art.39239.
 27. Guglietta S., Chiavelli A., Zagato E., et al. Coagulation induced by C3aR-dependent NETosis drives protumorigenic neutrophils during small intestinal tumorigenesis. *Nature Commun*. 2016;7:11037. Doi:10.1038/ncomms11037.
 28. Khalil H., Chan S.S.M., Lochhead P., Ananthakrishnan A.N. et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(9):525–35. Doi: 10.1038/s41575-018-0022-9.
 29. Allaire J.M., Crowley S.M., Law H.T., et al. The intestine epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol*. 2018;39(9):677–96. Doi: 10.1016/j.it.2018.04.002.
 30. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):99–104 [Vyvalov S.S. Mucosal permeability disorder as a factor in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract: rationale for correction and possibilities of correction. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):99–104. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2018.12.18.0062.
 31. Wada M., Tamura A., Takahashi N., et al. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology*. 2013;14 (2):369–80. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.035.
 32. Krug S.M., Schulzke J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;36:166–76. Doi: 10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
 33. Lin E.Y.H., Lai H.J., Cheng Y.K. et al. Neutrophil Extracellular Traps Impair Intestinal Barrier Function during Experimental Colitis. *Biomedicine*. 2020;8(8):275. Doi:10.3390/biomedicine80802.
 34. Li T., Wang C., Liu Y., et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Intestinal Damage and Thrombotic Tendency in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):240–53. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz132.
 35. Brazil J.C., Parks C.A. Pathobiology of neutrophil-epithelial interactions. *Immunol Rev*. 2016; 273(1):94–111. Doi:10.1111/imr.12446.
 36. Van Spaendonck H., Ceuleers H., Witters L., et al. Regulation of intestinal permeability: The role of proteases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(12):2106–23. Doi:10.3748/wjg.v23.i12.2106.
 37. Fukunaga S., Kuwaki K., Mitsuyma K. et al. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *Int J Mol Med*. 2018;41(1):107–18. Doi: 10.3892/ijmm.2017.3244.
 38. Zhou G., Yu L., Fang L. et al. CD177+ neutrophils as functionally activated neutrophils negatively regulate IBD. *Gut*. 2018;67(6):1052–63. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-313535.
 39. Stroncek D.F., Shankar R.A., Noren P.A. et al. Analysis of the expression of NB1 antigen using two monoclonal antibodies. *Transfusion*. 1996;36(2):168–74. Doi: 10.1046/j.1537-2995.1996.36296181931.x.
 40. Abdgawad M., Gunnarsson L., Bengtsson A.A. et al. Elevated neutrophil membrane expression of proteinase 3 is dependent upon CD177 expression. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161(1):89–97. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04154.x.
 41. Jairath V., Peyrin-Biroulet L., Zou G., et al. Responsiveness of histological disease activity indices in ulcerative colitis: a post hoc analysis using data from the TOUCHSTONE randomised controlled trial. *Gut*. 2019;68(7):1162–68. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316702.
 42. Lee A., Whyte M.K., Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. *J Leukoc Biol*. 1993; 54(4):283–88.
 43. Ina K., Kusugami K., Hosokawa T., et al. Increased

- mucosal production of granulocyte colony-stimulating factor is related to a delay in neutrophil apoptosis in Inflammatory Bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(1):46–53. Doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01807.x.
44. Ramirez-Velazquez C., Castillo E.C., Guido-Bayardo L., et al. IL-17-producing peripheral blood CD177+ neutrophils increase in allergic asthmatic subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):23. Doi: 10.1186/1710-1492-9-23.
45. Zhang D., Chen G., Manwani D., et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature.* 2015;525(7570):528–32. Doi: 10.1038/nature15367.
46. Novacek G., Weltermann A., Sobala A., et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2012;139(3):779–87. Doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.026.
47. He Z., Si Y., Jiang T., et al. Phosphatidylserine exposure and neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):738–51. Doi: 10.1160/TH15-09-0710.
48. Senchenkova E.Y., Komoto S., Russell J., et al. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am J Pathol.* 2013;183(1):173–81. Doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.014.
49. Tolstanova G., Deng X., French S.W., et al. Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcerative colitis in rats and mice. *Lab Invest.* 2012;92(1):9–21. Doi: 10.1038/labinvest.2011.122.
50. Michielan A., D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157. Doi: 10.1155/2015/628157.

Поступила / Received: 14.12.2021

Принята в печать / Accepted: 31.01.2022

Автор для связи: Дмитрий Георгиевич Новиков, к.м.н., доцент, заведующий ЦНИЛ, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия; novikov.dm.omsk@gmail.com

Corresponding author: Dmitry G. Novikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; novikov.dm.omsk@gmail.com

ORCID / Scopus Author ID:

Новиков Д.Г., <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>; Scopus Author ID: 57266416400

Пахтусова П.О., <https://orcid.org/0000-0001-6616-0152>

Золотов А.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>; Scopus Author ID: 6701390654

Ливзан М.А., <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>; Scopus Author ID: 24341682600

Бикбаева Г.Р., <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>; Scopus Author ID: 57226504778



9-10 июня 2022 г.

Москва, ул. Б. Якиманка, 24,
гостиница «Президент-Отель»

Научно-практическая
конференция
с международным участием

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

Сайт трансляции:
gastrods.ru



ПЕТР I
САХАРИН
ИЗДАНИЕ
1870



Регистрация бесплатная
Подробная информация
на сайте конференции
www.gastrods.ru

© Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.18-24>

Новое в диагностике и терапии глютен-ассоциированных заболеваний

Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко
Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

New in the diagnosis and therapy of gluten-associated diseases

T.S. Krolevets, M.A. Livzan, M.I. Syrovenko
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Сегодня почти половина калорий, потребляемых человеческим населением в мире, поступает из зерновых, причем пшеница является самым популярным зерном в Европе и Америке. Его использование настолько широко распространено, что людям, страдающим от глютенных расстройств, очень трудно избегать употребления этого элемента в пищу. В данной статье рассматриваются варианты глютенной непереносимости. Особое внимание уделено чувствительности к глютену без целиакии. Описаны ее возможные причины, патогенез, критерии диагностики, вопросы дифференциальной диагностики с целиакией и синдромом раздраженного кишечника и возможности терапии данных расстройств.

Ключевые слова: целиакия, гиперчувствительность к глютену, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Новое в диагностике и терапии глютен-ассоциированных заболеваний. Фарматека. 2022;29(2):18–24. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.18-24

Today, almost half of the calories consumed by the human population in the world come from cereals, with wheat being the most popular grain in Europe and America. Its use is so widespread that it is very difficult for people suffering from gluten-associated disorders to avoid eating this element. This article discusses the variants of gluten intolerance. Particular attention is paid to gluten sensitivity without celiac disease. Its possible causes, pathogenesis, diagnostic criteria, issues of differential diagnosis with celiac disease and irritable bowel syndrome, and the possibility of treating these disorders are described.

Keywords: celiac disease, gluten hypersensitivity, irritable bowel syndrome

For citations: Krolevets T.S., Livzan M.A., Syrovenko M.I. New in the diagnosis and therapy of gluten-associated diseases. Farmateka. 2022;29(2):18–24. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.18-24

Введение

Интерес исследователей к глютен-ассоциированным заболеваниям растет год от года. Распространенность их увеличивается во всем мире, что, вероятно, связано с несколькими факторами: накоплением в популяции лиц с гаплотипом HLA DQ2/DQ8, увеличением потребления и селекцией сортов пшеницы, богатых глиадином, изменением технологии выпечки хлеба. Безусловно, определенный вклад имеет и улучшение диагностических возможностей медицинских работников и осведомленности пациентов. Опрос Gallup, проведенный в июле 2015 г., показал, что 20% американцев выбирают безглютеновую диету. Потребление безглютеновой пищи явно растет экспоненциально [1]. Тем не менее в Европе и США средняя частота целиакии среди населения в целом составляет примерно 1% [2]. Это может свидетельствовать о самодиагностике непереносимости глютена

населением и может, вероятно, отражать распространенность чувствительности к глютену без целиакии (ЧГБЦ). Все это диктует необходимость разработки новых алгоритмов обследования пациентов для своевременного обнаружения и лечения глютен-ассоциированных заболеваний.

Злаковые являются самыми потребляемыми зернами во всем мире. Эти продукты богаты источниками глютена — основного питательного компонента для клеточного синтеза и осуществления большинства биохимических реакций. Он включает два основных компонента: проламины — белки, растворимые в 60–80%-ном растворе этанола, и глютенины — белки эндосперма, растворяющиеся только в слабых кислотах или щелочах [3]. Эти белки характеризуют аминокислотный состав зерновых, а именно высокое содержание аминокислотных последовательностей пролина и глутамина, определяющих токсичность глиадина

(в пшенице), секалина (во ржи), гордеина (в ячмене) и авенина (в овсе) для больных целиакией. Однако не все белки, относящиеся к глютеинам и проламинам, токсичны для организма человека. Проламины риса и кукурузы практически не содержат глутамина и пролина, но содержат больше лейцина и аланина — безопасных аминокислот для больных с непереносимостью глютена [4]. Компоненты глютена устойчивы к воздействию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта, у некоторых людей могут проникать сквозь эпителиальный барьер, вызывая иммунную реакцию.

Термин «глютен-ассоциированные заболевания» включает три различных состояния: целиакию, аллергию на пшеницу и ЧГБЦ (рис. 1) [5, 6]. Наиболее изученная из них целиакия.

Целиакия

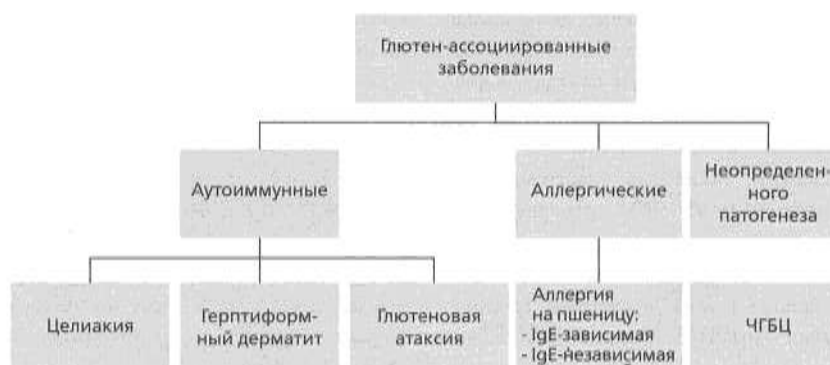
По определению Всемирной гастроэнтерологической организации и рос-

сийских согласительных документов [7], целиакия представляет собой хроническую иммуноопосредованную энтеропатию, вызванную употреблением клейковины злаков генетически восприимчивыми лицами [8].

Распространенность целиакии коррелирует с частотой носительства гаплотипов двух молекул DQ2-DQ8 (HLADQ2 и HLA-DQ8) и высоким уровнем потребления глютена [9–15]. Также она характеризуется наличием специфических антител, таких как антитела к тканевой трансглутаминазе (tTG) IgA, антитела к эндомиозию (EMA) IgA, антитела к дезаминированным пептидам глиадина (DPG) IgG. Согласно недавно проведенному мета-анализу, распространенность целиакии, диагностированной на основании положительных результатов тестов на иммуноглобулины класса А к ферменту тканевой трансглутаминазы и/или антитела к эндомиозию, составляет 1,4% [16].

Клинические формы целиакии имеют широкий диапазон симптомов. Выделяют типичную, атипичную, скрытую и потенциальную формы. Типичная форма характеризуется наличием гастроинтестинальных симптомов, таких как рвота, диарея, вздутие живота, абдоминальная боль и потеря массы тела, возникающих в ответ на прием продуктов, содержащих глютен. Напротив, атипичная форма в основном характеризуется внекишечными проявлениями: повышенной утомляемостью, гипертрансаминаземией, анемией, герпетиформным дерматитом, множественными дефектами эмали, афтозным стоматитом, остеопорозом, необъяснимым бесплодием (у женщин), чувством онемения, нейропатией, идиопатическими судорогами, психиатрическими нарушениями. Скрытая форма целиакии описана у бессимптомных пациентов с положительными результатами серологических исследований и признаками воспаления тонкой кишки по данным биопсии. Потенциальная форма целиакии наблюдается у пациентов с положительными результатами серологических исследований в отсутствие клинических проявлений и явных признаков воспаления по результатам биопсии [17].

Рис. 1. Классификация глютен-ассоциированных заболеваний



Примечание. ЧГБЦ – гиперчувствительность к глютену без целиакии.

Рис. 2. Классификация аллергий на пшеницу



Аллергия на пшеницу

Аллергия на пшеницу в отличие от целиакии протекает по I и IV типам гиперчувствительности. В зависимости от пути поступления аллергена в организм выделяют пищевые, респираторные и кожные аллергии (рис. 2) [6].

Пищевая аллергия подразделяется на IgE-зависимую и IgE-независимую. Кроме того, выделяют пшенично-зависимую анафилаксию, вызванную физической нагрузкой (WDEIA), которая была выделена как самостоятельная форма в последней классификации EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). WDEIA – редкий синдром. Он обычно диагностируется у взрослых или подростков. Клинически характеризуется анафилактическими реакциями (крапивница, отек Квинке, шок), возникающими через 10–60 минут после физической нагрузки, которой предшествовал

прием пшеницы. Количество съеденной пшеницы и интенсивность упражнений не имеют значения. Омега-5-глиадин – основной аллерген при WDEIA: он обнаруживается у всех пациентов. Сывороточные концентрации глиадин-специфического IgE коррелируют с тяжестью клинического ответа при WDEIA [6].

Аллергия обычно диагностируется у детей. Клиническая картина зависит от возраста [6]. Симптомы развиваются в течение 1–2 часов после приема пшеницы. У маленьких детей преобладают гастроэнтерологические симптомы, такие как рвота, диарея или, реже, боли в животе. Примерно у 40% детей наблюдаются кожные симптомы в виде крапивницы, эритемы, ангионевротического отека, зуда или обострения атопического дерматита, интенсивность которых снижается с возрастом [18]. Дети старшего возраста страдают в

основном дерматитом, который сопровождается респираторными расстройствами (хрипы, стридор, постоянный кашель, хриплый голос, дыхательная недостаточность, заложенность носа) и в наиболее тяжелых случаях – анафилаксией. У подростков и взрослых преобладают наиболее тяжелые формы аллергии, такие как симптомы анафилаксии (у 45–50%), что характерно для аллергии на пшеницу. Кишечные и кожные симптомы менее распространены в этих возрастных группах. Такая гиперчувствительность может сочетаться с аллергией на другие злаки: чаще всего на рожь и/или кукурузу.

В сыворотке крови больных IgE-опосредованной аллергией на пшеницу обнаружены многочисленные IgE-антитела, которые связываются с белками всех фракций зерна пшеницы, чаще всего с глиадами. Список Всемирной организации здравоохранения включает 27 аллергенов пшеницы [19]. Клиническая значимость многих из них до сих пор не определена.

Чувствительность к глютену без целиакии

Во всем мире интерес к безглютеновой диете растет не только потому, что повышается уровень осведомленности населения, но и благодаря знаменитостям, использующим ее в качестве метода снижения веса или повышения своих спортивных результатов на соревнованиях. Многие люди решают исключить глютен из своего рациона, считая это принципом здорового питания, при этом не имея никаких клинических проявлений при нарушении диеты. Термин «чувствительность к глютену без целиакии» был введен для того, чтобы охватить всех пациентов, имеющих тягостные ощущения после употребления в пищу глютена, но не имеющих подтвержденного диагноза «целиакия». До сих пор остается неясным механизм развития этого состояния, а значит, и не разработан оптимальный алгоритм диагностики.

В настоящее время диагноз ЧГБЦ устанавливается путем исключения целиакии и аллергии на глютен, потому что специфический биомаркер пока не найден. Согласно критериям Солерно, принятых 06–07.10.2014 в Италии на

Международном совещании по глютен-ассоциированным заболеваниям, в настоящее время диагностическим критерием ЧГБЦ можно считать улучшение самочувствия пациента при соблюдении безглютеновой диеты [5].

Интересно, что при ЧГБЦ антитела DPG IgG и генотип HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 встречаются у 50% пациентов [16]. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что причиной может быть не глютен, а другие компоненты. Ими могут быть ферментированные олигодисахариды (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides), полиолы FODMAP [20], ингибитор амилазы-трипсина (amylase-trypsin inhibitors – ATIs) [21], а также другие компоненты пшеницы, известные как агглютинин-углеводный связывающий белок и экзорфины, воздействующие на иммунную систему, вызывая повреждение эпителия кишечника, что может усугублять течение ЧГБЦ [22].

ATIs являются альбумином, содержащимся в пшенице, которые составляют до 4% от общего количества белков в зернах. Воздействуя на макрофаги и дендритные клетки через Toll-подобные рецепторы-4, он стимулирует выработку цитокинов, включая интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [23].

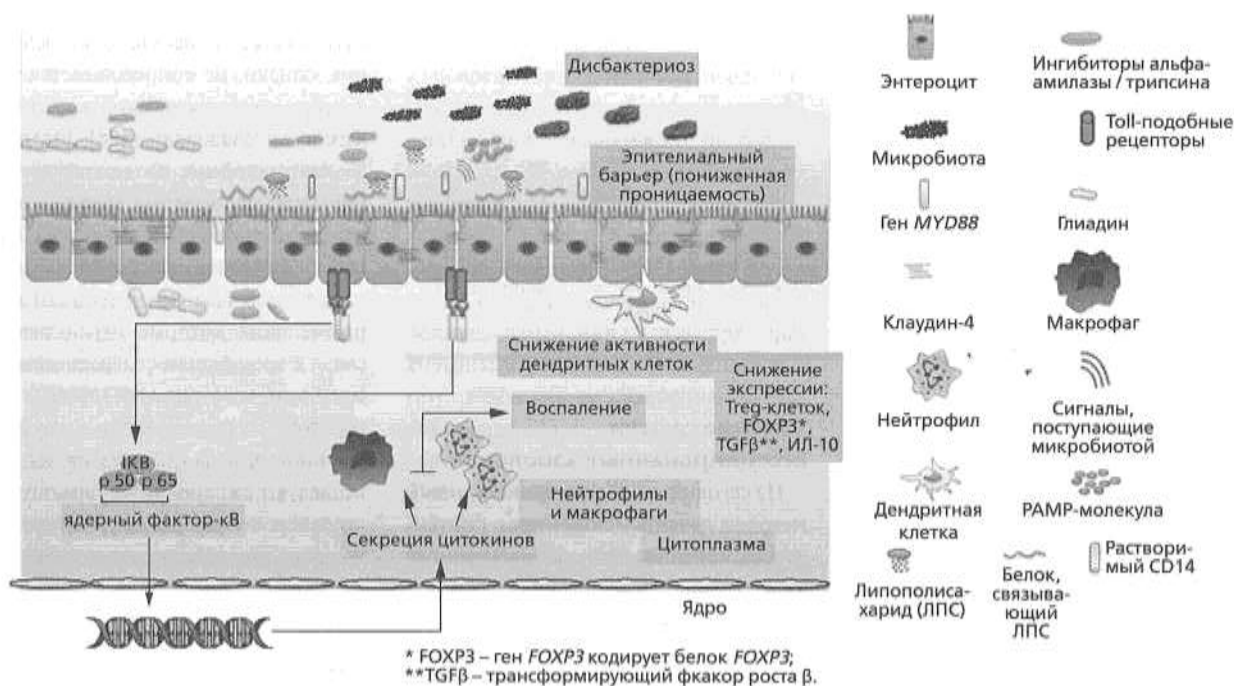
FODMAP – короткоцепочечные сахара, содержащиеся в молекуле 10 атомов углерода. Ученые из Австралии провели тщательный анализ этой группы углеводов, которые, несмотря на свою различную структуру, вызывали одинаковые тягостные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. К наиболее часто встречающимся из этого списка относятся фруктоолигосахариды (FOS), галактоолигосахариды (GOS), лактоза, фруктоза, полиолы, сорбит и маннитол [24]. Эти соединения не перевариваются и не абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, вызывая брожение и вздутие. Однако в отношении этой диеты нельзя сделать однозначный вывод. Считается, что FODMAP положительно влияют на метаболизм липидов, понижая уровень сывороточного холестерина, триглицеридов и фосфолипидов [25]. FOS и GOS как и пре-

биотики способствуют нормальной колонизации кишечника бифидо- и лактобактериями, ограничивая пролиферацию *Clostridium* spp. и *Escherichia coli* [24]. Короткоцепочечные жирные кислоты как продукты ферментации FODMAP кроме метаболических обладают защитными свойствами против рака толстой кишки [26].

В свою очередь агглютинины зародышей пшеницы (WGA) связываются с гликопротеинами, такими как человеческая N-ацетилнейраминаовая кислота, на поверхности клетки, индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , -12 и ИФН- γ), нарушая целостность эпителиального слоя кишечника [27]. Есть исследователи, считающие, что WGA индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , -12 и ИФН- γ) и увеличивает проницаемость эпителиального барьера (рис. 3).

Вероятнее всего, пусковым механизмом патогенеза ЧГБЦ служит воздействие на кишечный эпителий продуктов, содержащих глютен, что приводит к иммуно- и/или неиммуноопосредованным реакциям. В то время как при целиакии имеет место быть повышенная проницаемость кишечника вследствие разрушения кишечного эпителия, при ЧГБЦ наблюдается повышенная проницаемость эпителиального барьера, что находит отражение в повышенной экспрессии плотного соединительного компонента клаудина-4 в ряде исследований. В свою очередь известны предположения, согласно которым глиадиновые пептиды, связанные с провоспалительным цитокиновым CXCR3-рецептором, способствуют выделению зонулина, тем самым нарушая связь между клетками и увеличивая проницаемость эпителия [28]. Изменения в микробиоте кишечника (дисбактериоз), вызванные потреблением глютена, тоже могут влиять на течение заболевания. R. Chibbar et al. в своем обзоре осветили влияние микробиоты на течение глютен-ассоциированных заболеваний. В тонком кишечнике *P. aeruginosa* имеет свойство частично сбраживать глютен, тем самым повы-

Рис. 3. Патогенетические механизмы гиперчувствительности к глютену без целиакии (ЧГБЦ)



шая его иммуногенность. Напротив, *Lactobacillus* снижает иммуногенность пептидов, вырабатываемых *P. aeruginosa*. Также известно, что патогенные бактерии активируют врожденную иммунную систему через активацию TLR [29, 30]. В целом на сегодняшний день патогенез ЧГБЦ представляется как преимущественно врожденный системный ответ, основанный на TLR, потенциально индуцируемый изменениями в микробиоте. Описанные патофизиологические нарушения и дисбактериоз вызывают местное, кишечное и системное воспаление и дисфункцию желудочно-кишечной оси. Это находит отражение в клинике данного заболевания [31].

Так, к клиническим проявлениям при ЧГБЦ относятся вздутие живота и боль в верхней или нижней части живота, диарея и/или запор, тошнота, афтозный стоматит, провоцируемые употреблением в пищу продуктов, содержащих глютен (рис. 4). Кроме того, существуют и внекишечные симптомы, такие как foggy mind, который описывается как неспособность концентрироваться, уменьшение мнемонических возможностей и общая

слабость, а также усталость, головная боль, беспокойство, онемение, суставная/мышечная боль и кожная сыпь/дерматит (рис. 5) [32]. Такие симптомы часто встречаются и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Один из них – синдром раздраженного кишечника (СРК). Дифференциальная диагностика между этими двумя состояниями – настоящий «вызов» для врача-клинициста.

В отсутствие специфического биомаркера ЧГБЦ является диагнозом исключения. «Золотым» стандартом диагностики, согласно критери-

ям Солерно, является использование алгоритма с постепенным введением глютен-содержащих продуктов, в которых содержится 8 г глютена [33]. Однако кишечные и внекишечные симптомы могут сохраняться примерно у 70% пациентов после 1 года безглютеновой диеты [34]. По данным Molina-Infante и Carroccio, проанализировавшим 10 рандомизированных клинических испытаний, исследовавших данную методику, только 16% пациентов имели глютен-специфические симптомы и у 40% из них была плацебо-реакция в ответ на возвра-

Рис. 4. Частота кишечных симптомов при гиперчувствительности к глютену без целиакии (ЧГБЦ)

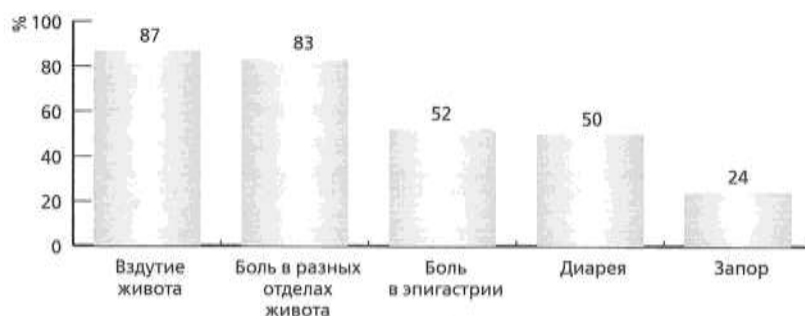


Рис. 5. Частота внекишечных симптомов при гиперчувствительности к глютену без целиакии (ЧГБЦ)



шение глютен-содержащих продуктов в рацион [35]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости разработки более точной методики диагностики.

Таким образом, ЧГБЦ — это малоизученный синдром, включающий различные кишечные и внекишечные проявления, обычно возникающие вскоре после приема глютен-содержащих продуктов и быстро исчезающих после их отмены, возникающий у лиц, у которых были исключены как целиакия, так и аллергия на пшеницу. Симптомы, характерные для СРК, обычно являются частью клинической картины (см. таблицу). Некоторые авторы считают, что именно ЧГБЦ ответственна за треть случаев СРК у взрослых [35].

Лечение глютен-ассоциированных заболеваний

На сегодняшний день единственным методом лечения пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями является соблюдение безглютеновой диеты. Но некоторые исследования демонстрируют, что при ее соблюдении пациентам часто не хватает цельного зерна и клетчатки, микроэлементов (например, витамина D, витамина В₁₂ и фолата) и минералов (например, железа, цинка, магния и кальция) [36]. Кроме того, безглютеновые продукты могут включать сахара и насыщенных жиров больше, чем их глютен-содержащие аналоги, что может способствовать набору веса [37].

Таким образом, в настоящее время продолжается поиск оптимальной

терапии целиакии и ЧГБЦ. В качестве возможной мишени рассматриваются эндопептидазы, в частности латиглутеназа (ALV003), способная переваривать глютен в просвете кишечника, что, однако, не сопровождается улучшением гистологической картины по данным исследований [38]. Было продемонстрировано, что некоторые пробиотические штаммы могут снижать иммуногенность глютена, способствовать заживлению слизистой оболочки и облегчать симптомы пациента [39], применение которых ограничено в связи с возможным содержанием глютена при изготовлении данных препаратов. Для изменения иммуногенного потенциала глютенных пептидов исследуют различные методы, которые приводят к его снижению с помощью микроволн, γ -излучения, гидролиза с лактобациллами и грибковыми протеазами либо альтераций генетического секвенирования. Исследования показывают, что монтелукаст, антагонист лейкотриеновых рецепторов, используемый для лечения бронхиальной астмы, может подавлять продукцию интраэпителиальными лимфоцитами медиаторов воспаления и, возможно, ускорять заживление слизистой оболочки [40]. Одним из перспективных препаратов является ZED1227.

M.D. Detlef Schuppan в своем исследовании описывает селективный ингибитор трансглутаминазы-2. В иссле-

Таблица Дифференциальная диагностика ЧГБЦ, целиакии и СРК

Проявления	ЧГБЦ	Целиакия	СРК
Кишечные проявления	Диарея, боль в животе, вздутие живота, тошнота, рвота	Диарея, боль в животе, вздутие живота, тошнота, рвота	Диарея, боль в животе, вздутие живота, слизистые выделения, диспепсия, раннее насыщение
Внекишечные проявления	Головная боль, мигрень, затуманенный разум, усталость, экзема, миозит, онемение, психологические изменения	Анемия, остеопороз, неврологические нарушения, задержка полового созревания, герпетический дерматит, лимфома, туманный ум	Соматоформное расстройство, фибромиалгия, височно-нижнечелюстное расстройство, диспареуния
Начало симптомов от момента приема глютена	От нескольких часов до нескольких дней	От нескольких часов до нескольких месяцев	Неясное отношение к приему глютена
Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки	Интраэпителиальный лимфоцитоз тонкой кишки	Атрофия ворсин с гиперплазией крипт	Норма
Биомаркеры	IgG-AGA, зонулин, LBP, sCD14	ИЛ-17, TCR- $\gamma\delta$ IELs, IgA tTGA, IgA EMA, CD3 + IELS, зонулин	ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8
Имунофенотип	Генотипы HLA - DQ2 и DQ8 у 50% пациентов	Генотипы HLA - DQ2 и DQ8 у 80% пациентов	Увеличение: В-клетки, экспрессирующие IgG или ко-стимулирующие молекулы CD80 или CD86, Т-клетки, экспрессирующие b7+ HLADR+ и CD69+

дование был включен 41 пациент с хорошо контролируемой целиакией. Лечение препаратом ZED1227 ослабило вызванное глютеном повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что было доказано гистологически. Тем не менее добиться полной гистологической ремиссии пока не удалось. К наиболее распространенным нежелательным явлениям отнесены головная боль, тошнота, диарея, рвота и боль в животе [41].

Имеются предположения, согласно которым иммуномодуляция может восстанавливать устойчивость к глютену. T1MP-GLIA — терапевтическое средство, основу которого составляют наночастицы. Оно разработано для изменения чувствительности к глютену и стимулирует иммунную толерантность, доставляя инкапсулированный глиадин к толерогенным иммунным

клеткам. Продолжаются исследования фазы I [42]. Также было продемонстрировано, что ИЛ-15 является ключевым компонентом выживаемости внутриэпителиальных лимфоцитов и повреждений слизистой оболочки. Препараты, действие которых направлено на блокирование этого цитокина, находятся в процессе разработки для резистентной к диетотерапии целиакии. Но пока испытание фазы II ингибитора ИЛ-15, AMG 714, у пациентов с рефрактерной целиакией не показало изменений доли aberrantных внутриэпителиальных лимфоцитов в группе лечения по сравнению с группой плацебо [43].

Заключение

Рост осведомленности о глютен-ассоциированных заболеваниях и интереса населения к ведению здо-

рового образа жизни посредством безглютеновой диеты привлекает все большее внимание специалистов по всему миру. Дифференциальная диагностика ЧГБЦ и СРК в настоящее время остается сложным и малоизученным вопросом. До сих пор не найден доступный и точный биомаркер для исключения ЧГБЦ.

Ведется активный поиск молекулярно-мишеней для терапии глютен-ассоциированных заболеваний. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы для возможной консолидации знаний и разработки диагностических алгоритмов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rifkin R. One in five Americans include gluten-free foods in diet. Gallup. Published July 23, 2015. Accessed March 31, 2021. URL: <https://www.gallup.com/poll/184307/one-five-americans-include-gluten-free-foods-diet.aspx>.
- Catassi C., Gatti S., Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33(2):141–46. Doi: 10.1159/000369518.
- Biesiekierski J.R. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 (Suppl 1):78–81. Doi: 10.1111/jgh.13703.
- Урубков С.А., Хованская С.С., Смирнов С.О. Перспективы использования амаранта и непропаренной гречихи в сухих безглютеновых смесях для детей с непереносимостью глютена. *Техника и технология пищевых производств*. 2020;50(2):232–41. [Urubkov S.A., Khovanskaya S.S., Smirnov S.O. Prospects for Using Amaranth and Native Buckwheat in Dry Gluten-Free Mixes for Children with Gluten Intolerance. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2020;50(2):232–241. (In Russ.)]. Doi: 10.21603/2074-9414-2020-2-232-241.
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Крелевец Т.С. Многоликая проблема непереносимости глютена. *Клиническая медицина*. 2018;96(2):123–28. [Livan M.A., Osipenko M.F., Zayakina N.V., Krolevets T.S. The many faces of the problem of intolerance to gluten. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(2):123–28. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/002321492018962123128.
- Czaja-Bulsa G., Bulsa M. What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients*. 2017;9(1):35. Doi: 10.3390/nu9010035.
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С. и др. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):3–12. [Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Oreshko L.S., et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):3–12. (In Russ.)].
- Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Пособие для врачей-терапевтов*. М., 2019. [Aleksenko S.A., Bagdasarjan A.A., Bakulin I.G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. A guide for physicians-therapists. М., 2019. (In Russ.)].
- Lebwohl B., Ludvigsson J.F., Green P.H. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015;351:h4347. Doi: 10.1136/bmj.h4347.
- Jiang H.Y., Zhang X., Zhou Y.Y., et al. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(4):557–66. Doi: 10.1111/jgh.14928.
- McDonnell L., Gilkes A., Ashworth M., et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–18. Doi: 10.1080/19490976.2020.1870402.
- Canova C., Zabeo V., Pitter G., et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):76–85. Doi: 10.1093/aje/kwu101.
- Mylus A., Hernel O., Gothefors L., et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr*. 2012;12:194. Doi: 10.1186/1471-2431-12-194.
- Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661–68. [The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanakh Klinicheskoi Meditsiny*. 2016;44(6):661–68. (In Russ.)]. Doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
- Singh P., Arora A., Strand T.A., et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–36.e2. Doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
- Raszkwowska A., Pawlicka M., Mroczek A., et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):222. Doi: 10.3390/medicina55060222.
- Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94–107.

- [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(3):94–107. (In Russ.); Doi: 10.17116/terarkh201789394-107.
18. Czaja-Bulsa G., Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):12. Doi: 10.1186/1710-1492-10-12.
19. Allergen Nomenclature WHO/International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Available online: www.allergen.org (accessed on 30 June 2016).
20. Di Sabatino A., Volta U., Salvatore C., et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1604–12. e3. Doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.029.
21. Schuppan D., Pickert G., Ashfaq-Khan M., Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):469–76. Doi: 10.1016/j.bpg.2015.04.002.
22. Leccioli V., Oliveri M., Romeo M., et al. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients*. 2017;9(11):1203. Doi: 10.3390/nu9111203.
23. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395–408. Doi: 10.1084/jem.20102660.
24. Barrett J.S. Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):300–6. Doi: 10.1177/0884533613485790.
25. Priyanka P., Gayam S., Kupec JT. The Role of a Low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyol Diet in Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:1561476. Doi: 10.1155/2018/1561476.
26. Geary R.B., Irving P.M., Barrett J.S., et al. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2009;3(1):8–14. Doi: 10.1016/j.crohns.2008.09.004.
27. de Punder K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*. 2013;5(3):771–87. Doi: 10.3390/nu5030771
28. Heyman M., Abed J., Lebreton C., Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut*. 2012;61(9):1355–64. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-300327.
29. Chibbar R., Dieleman L.A. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*. 2019;11(10):2375. Doi: 10.3390/nu11102375.
30. Igbinedion S.O., Ansari J., et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol*. 2017;23(40):7201–10. Doi: 10.3748/wjg.v23.i40.7201.
31. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С. Принципы диагностики глютен-ассоциированных заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(9):4–7. [Livzan M.A., Osipenko M.F., Zayakina N.V., Krolevets T.S. Principles of diagnosis of gluten-associated diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;(9):4–7. (In Russ.).]
32. Daulatzai M.A. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(1):110–31. Doi: 10.2174/187152731466615020215243.
33. Barbara M.R., Cremon C., Stanghellini V., Barbara G. Recent advances in understanding non-celiac gluten sensitivity. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1631. Doi: 10.12688/f1000research.15849.1.
34. Catassi C., Bai J.C., Bonaz B., et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013;5(10):3839–53. Doi: 10.3390/nu5103839.
35. Tovoli F., Granito A., Negrini G., et al. Long term effects of gluten-free diet in non-celiac wheat sensitivity. *Clin Nutr*. 2019;38(1):357–63. Doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.017.
36. Wild D., Robins G.G., Burley V.J., Howdle P.D. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):573–81. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04386.x.
37. Murray J.A., Kelly C.P., Green P.H.R., et al. Celi Action Study Group of Investigators. No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(4):787–98.e2. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.004.
38. Caminero A., Galipeau H.J., McCarville J.L., et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151(4):670–83. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.041.
39. Marino M., Casale R., Borghini R., et al. The effects of modified versus unmodified wheat gluten administration in patients with celiac disease. *Int Immunopharmacol*. 2017;47:1–8. Doi: 10.1016/j.intimp.2017.03.012.
40. Kupfer S., Mayassi T., Setia N., et al. Su1166: a randomized, placebo-controlled pilot study of montelukast in celiac disease. *Gastroenterology*. 2018;154(6):5-491.
41. Schuppan D., Mäki M., Lundin K.E.A., et al. CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(1):35–45. Doi: 10.1056/NEJMoa2032441.
42. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of TIMP-GLIA in subjects with celiac disease. 5 June 2020 [internet publication].
43. Cellier C., Bouma G., van Gils T., et al. RCD-II Study Group Investigators. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):960–70. Doi: 10.1016/S2468-1253(19)30265-1.

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята в печать / Accepted: 18.02.2022

Автор для связи: Татьяна Сергеевна Кролевец, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия; mts-8-90@mail.ru; eLibrary SPIN: 8043-5634

Corresponding author: Tatyana S. Krolevets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; mts-8-90@mail.ru; eLibrary SPIN: 8043-5634

ORCID / Scopus Author ID:

Кролевец Т.С., <https://orcid.com/0000-0002-7452-7230>; Scopus Author ID: 56848263100

Ливзан М.А., <https://orcid.com/0000-0002-6581-7017>; Scopus Author ID: 24341682600

Сыровенко М.И., <https://orcid.com/0000-0001-6300-367X>

© Е.М. Спивак, А.И. Хавкин, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.25-29>

Вирус Эпштейна–Барр при хронической гастродуоденальной патологии у детей (обзор литературы)

Е.М. Спивак¹, А.И. Хавкин^{2,3}

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия
² Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО, Москва, Россия
³ Белгородский государственный исследовательский университет, Белгород, Россия

Epstein–Barr virus in chronic gastroduodenal pathology in children (literature review)

E.M. Spivak¹, A.I. Khavkin^{2,3}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
² Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia
³ Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

В обзоре освещается роль Эпштейна–Барр-вирусной инфекции в возникновении, развитии и течении хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. Приведены данные о различных вариантах взаимодействия вируса с иммунной системой. Представлены сведения о частоте инфицирования им лиц различных возрастных групп, освещены современные критерии диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции и воздействия инфекта на слизистую оболочку желудка. Обсуждаются дискуссионные вопросы роли вируса Эпштейна–Барр в формировании атрофического и аутоиммунного гастрита в детском возрасте.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, гастродуоденальная патология

Для цитирования: Спивак Е.М., Хавкин А.И. Вирус Эпштейна–Барр при хронической гастродуоденальной патологии у детей (обзор литературы). Фарматека. 2022;29(2):25–29. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.25-29

The review highlights the role of Epstein–Barr viral infection in the onset, development and course of chronic gastroduodenal diseases in children and adolescents. The data on various variants of the interaction of the virus with the immune system are presented. The information on the frequency of infection in different age groups, modern criteria for the diagnosis of Epstein–Barr viral infection and the effect of the infection on the gastric mucosa are presented. Discussion issues of the role of the Epstein–Barr virus in the formation of atrophic and autoimmune gastritis in childhood are considered.

Keywords: Epstein–Barr virus, gastroduodenal pathology

For citations: Spivak E.M., Khavkin A.I. Epstein–Barr virus in chronic gastroduodenal pathology in children (literature review). Farmateka. 2022;29(2):25–29. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.25-29

Введение

Персистенция вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) наблюдается у абсолютного большинства людей, и эта инфекция остается одной из самых распространенных в мире. Уникальные биологические свойства данного вируса позволяют ему практически пожизненно сохраняться в иммунной системе организма. Поэтому закономерно возникает вопрос о возможном его участии в этиопатогенезе хронических заболеваний, в т.ч. патологии верхнего отдела пищеварительного тракта. В настоящее время выделяют ВЭБ-ассоциированные формы гастродуоденальной патологии.

Взаимодействие ВЭБ с иммунной системой

ВЭБ был впервые выделен из биопсийного материала больного лимфо-

мой Беркитта в 1964 г. двумя канадскими учеными: М. Epstein и Y. Barr. Он является представителем *Herpesviridae* 4-го типа, входит в подсемейство гамма герпесвирусов, род лимфокриптовирусов. ДНК инфекта состоит из 172 тыс. пар оснований, в его структуре есть 3 антигена: ядерный (EBNA), капсидный (VSA) и ранний (EA).

К основным клеткам-мишеням для ВЭБ относятся В-лимфоциты, имеющие рецепторы, с которыми вирус вступает во взаимодействие. В инфицированных клетках возможны два сценария дальнейших событий. Во-первых, вероятен литический путь, в конечном итоге приводящий к гибели клетки с последующим выделением вирусных частиц обычно в крипты слюнных желез и далее – в слюну пациента. Во-вторых, может быть ре-

лизирован латентный путь, когда количество ВЭБ небольшое и клетка не разрушается. Такие инфицированные В-лимфоциты приобретают способность к неограниченной пролиферации (иммортализации, или «клеточно-му бессмертию»). Это служит основой длительного, в большинстве случаев пожизненного, персистирования ВЭБ в организме. Так как инфект находится в В-лимфоцитах, он быстро распространяется и оседает в лимфоидных образованиях, в т.ч. и желудочно-кишечного тракта. ВЭБ продуцирует протеины, являющиеся аналогом белков человеческих интерлейкинов (ИЛ) и их рецепторов. В фазу репликации вирус синтезирует ИЛ-10-подобный протеин, подавляющий Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нару-

шающий все этапы функционирования естественных киллеров – важнейших систем противовирусной защиты [1, 4]. ВЭБ, как и другие герпесвирусы, обладает высокой мутабельностью, что позволяет ему на какое-то время избегать воздействия специфических иммуноглобулинов, синтезированных в организме еще до мутации вируса.

Возможны три варианта исходов первого взаимодействия ВЭБ с иммунной системой организма. Самый редкий из них – полная элиминация инфекта. Кроме того, может наблюдаться бессимптомное вирусоносительство, которое устанавливается по результатам серологической и ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностики, когда в биологическом материале обнаруживаются специфические антитела или ДНК-вирусы; при этом отсутствуют клинические симптомы. Вирусоносительство нередко ошибочно трактуют как одну из форм хронической ВЭБ-инфекции. Формирование последней является третьим вариантом взаимодействия ВЭБ с организмом. Как правило, она развивается у лиц, перенесших острую форму ВЭБ-инфекции, и рассматривается в качестве ее исхода, что наблюдается в 20% случаев; в других ситуациях констатируется первично-хроническое течение заболевания [5].

Частота ВЭБ-инфекции и ее диагностика

Встреча с ВЭБ в большинстве случаев происходит с ближайшее время после рождения, и число инфицированных резко нарастает с возрастом. У грудных детей он выявляется только в 10% случаев, в 1–3 – уже в 28,5%, к 18–19 годам – в 65,4%, а среди взрослых серопозитивных 95% [2–4]. Данные о частоте персистенции ВЭБ в слизистой оболочке верхнего отдела пищеварительного тракта, полученные различными авторами, существенно различаются. Так, по данным Г.В. Вольнец и соавт. (2018), у детей с хроническим гастритом она составила 52,4% [6]. А.В. Петровский, В.П. Новикова, В.А. Крулевский (2008) выявляли ВЭБ у 70% детей с Нр (*Helicobacter pylori*)-неассоциированным хроническим гастродуоденитом [7].

При Нр-ассоциированной форме этого заболевания И.Ю. Мельникова и соавт. (2010) установили присутствие ВЭБ в 63,4% случаев [8]. Однако, по данным других исследований, ВЭБ обнаруживается в слизистой оболочке желудка (СОЖ) у значительно меньшей доли пациентов с гастродуоденальной патологией. Так, N. Dursun et al. (2020) приводят цифру в 12% [9], A. Morales-Sanchez et al. (2020) – в 7,5% [10].

Такой разброс данных, вероятно, обусловлен разными критериями диагностики, используемыми в конкретной работе. Нередко заключение о наличии ВЭБ делается на основании результатов серологического или иммуногистохимического анализа, когда обнаруживается не сам вирус, а специфические антитела или антигены, что не может расцениваться как прямое доказательство нахождения инфекта непосредственно в СОЖ [11].

В диагностике хронической ВЭБ-инфекции следует обращать внимание на отягощенный перинатальный анамнез, наличие маркеров герпесвирусных инфекций у матери и ребенка. При объективном обследовании учитывают наличие симптоматики поражения центральной нервной системы, аллергический фенотип, признаки иммунодефицитного состояния. Ведущими клиническими проявлениями считаются мононуклеозоподобный и синдром хронической интоксикации, полиорганная патология, экзантема. Подтверждение характерных иммунологических сдвигов можно получить при иммуноферментном анализе сыворотки крови с выявлением антител к антигенам ВЭБ. Прямое указание на персистенцию инфекта дает обнаружение ДНК вируса с помощью ПЦР.

Влияние персистенции ВЭБ на СОЖ

Этот вопрос является предметом многих исследований. Впервые эта тема была освещена в работах Г.В. Вольнец и А.И. Хавкина (2004), результаты которых подтвердили патогенетическую роль персистенции ВЭБ при хронических гастродуоденальных заболеваниях у детей, в частности атрофического гастрита [6, 12, 13].

Однако ряд исследователей указывают на отсутствие каких-либо клинико-морфологических особенностей патологии верхнего отдела пищеварительного тракта, ассоциированной с ВЭБ [10, 14].

При сравнении результатов обследования детей с различными Нр и ВЭБ-статусами установлено, что наиболее выраженные морфологические изменения регистрируются при коинфицировании обоими инфектами. При хроническом гастрите это проявляется дистрофией поверхностного эпителия, диффузной инфильтрацией собственной пластинки, лимфофоликулярной гиперплазией СОЖ, увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов как в фундальном, так и в антральном отделах желудка [6, 13, 15]. Персистенция ВЭБ усиливает внутриэпителиальную лимфоцитарную и нейтрофильную инфильтрацию СОЖ. Процент выявления ВЭБ повышается с усилением воспаления с 11,1% в его отсутствие до 66,7% при выраженном процессе. Наличие вируса в СОЖ ассоциируется с большей распространенностью, активностью и выраженностью воспалительного процесса [11].

Работы, в которых раскрывается влияние персистенции ВЭБ на возникновение атрофии СОЖ, единичны. Показано, что в группе ВЭБ и Нр-позитивных пациентов детского возраста ее морфологические признаки выявляются достоверно чаще у ВЭБ-позитивных больных. Атрофия, в большинстве случаев начальная, регистрируется преимущественно в антральной области. Она неопределима и обусловлена смешанной клеточной инфильтрацией и отеком СОЖ, сопутствующих активному воспалению [16, 17]. Исследуя материалы гастробиопсии 58 пациентов с атрофическим гастритом, A.V. Kartica et al. (2020) обнаружили персистенцию ВЭБ в 44 (75,9%) из них, при этом большей выраженности атрофии СОЖ соответствовала более высокая степень ее колонизации вирусом [18]. По данным N. Dursun et al. (2020), частота атрофии без кишечной метаплазии была достоверно выше у взрослых ВЭБ-позитивных пациентов с хроническим Нр-неассоциированным гастритом,

чем у ВЭБ-негативных больных: 21 против 3,8% [9].

В ряде публикаций анализируется взаимосвязь персистенции ВЭБ с формированием аутоиммунного гастрита. В работе А.В. Петровского, В.П. Новиковой, В.А. Крулевского (2008) при исследовании пациентов с Нр-неассоциированными хроническими гастритами (детей и взрослых) установлено, что присутствие ВЭБ в СОЖ увеличивает частоту выявления и уровень аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла. Однако следует отметить, что заключение об отнесении пациента к группе ВЭБ-позитивных делалось авторами на основании результатов иммуногистохимического анализа биоптатов СОЖ (присутствие не ДНК-вируса, а лишь его антигенов). Кроме того, в этой работе сравнения больных с различным ВЭБ-статусом не проводилось.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция рассматривается рядом исследователей в качестве одного из этиологических факторов аутоиммунного гастрита, который, по их мнению, составляет 40% в общей структуре хронического гастрита. При этом пилорический хеликобактериоз не играет значимой роли в его развитии [19].

Во всех перечисленных выше исследованиях, посвященных аутоиммунному гастриту, заключение о его наличии базировалось исключительно на выявлении повышенного титра антител к париетальным клеткам желудка (АПКЖ), что не может служить абсолютным диагностическим критерием заболевания [20]. Так, у детей с Нр-ассоциированным хроническим гастритом этот признак выявлялся в

7,7% случаев, при этом отсутствовали какие-либо клинические, эндоскопические или морфологические симптомы, дающие основание для постановки диагноза «аутоиммунный гастрит». Процент детей, у которых концентрации АПКЖ были выше референсных значений, практически одинаков в группах ВЭБ-позитивных и ВЭБ-негативных пациентов (13,0 и 10,4% соответственно). Также не было достоверных различий в титре АПКЖ [12].

У абсолютного большинства детей с ВЭБ-ассоциированным хроническим гастритом (88,7%), по данным иммуноферментного анализа, в сыворотке крови обнаруживаются антитела класса G к антигенам вируса. Маркеры острой или активации уже существующей хронической ВЭБ-инфекции — антитела класса M к капсидному (VCA) и/или к раннему (EA) антигенам регистрировались в единичных случаях (6,6%).

Частота выявления и степень контаминации вирусом слизистой оболочки тела желудка (соответственно 73,1% и $1,4 \pm 0,2$ lg/10⁵) и антральной области (73,1% и $1,2 \pm 0,1$ lg/10⁵) практически не различались, тогда как в двенадцатиперстной кишке эти показатели были существенно ниже (26,3% и $0,7 \pm 0,2$ lg/10⁵; $p < 0,05$).

Одним из возможных механизмов негативного влияния ВЭБ на СОЖ является то, что персистенция данного вируса способствует ее колонизации высокопатогенными штаммами Нр [12]. Инфицирование одновременно ими и ВЭБ служит фактором неэффективности антихеликобактерной терапии подростков с Нр-ассоциированной гастродуоденальной патологией [21].

ВЭБ играет существенную роль в возникновении аденокарциномы

желудка [22, 23]. Показано, что все ее злокачественные клетки ВЭБ-положительны и несут один геном моноклонального вируса. Это служит доказательством того, что опухоль развилась из одной клетки-предшественницы, содержащей ВЭБ, а не инфицировалась по мере ее роста [24]. Ассоциированная с ВЭБ карцинома желудка представляет собой отдельный подтип рака, возникающий из клонального роста эпителиальных клеток, инфицированных этим вирусом. ВЭБ использует клетки хозяина, включая механизмы их деления для размножения вирусных геномов, метилирование ДНК для эпигенетического контроля инфицированных клеток, а также механизмы микроРНК и экзосом для изменения их поведения и микроокружения [25, 26].

Заключение

Таким образом, ВЭБ играет важную этиопатогенетическую роль при хронической гастродуоденальной патологии у детей. Доказано, что его персистенция в СОЖ способствует распространению воспалительного процесса, усилению его выраженности и активности. Присутствие данного инфекта служит причиной возникновения ВЭБ-ассоциированной аденокарциномы желудка. Вопрос о роли ВЭБ в формировании аутоиммунного и атрофического гастрита остается предметом научной дискуссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Якунина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на развитие иммунопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):22–7. [Yakunina S.A., Kisteneva L.B. The effect of Epstein-Barr virus persistence on the development of immune-mediated somatic diseases. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2018;63(1):22–7. (In Russ.)]. Doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27.
2. Понежаева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр. *Реферативный медицинский журнал*. 2019;10:36–41. [Ponezhaeva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical forms of Epstein-Barr viral infection. *Referativnyi Meditsinskii zhurnal*. 2019;10:36–41. (In Russ.)].
3. Рыбалкина Т.Н., Каракас Н.В., Калугина М.Ю. и др. Роль оппортунистических инфекций в возникновении осложнений у детей. *Детские инфекции*. 2013;12(2):43–6. [Rybalikina T.N., Karakas N.V., Kalugina M.Ju., et al. The role of opportunistic infections in the occurrence of complications in children. *Detskie Infektsii*. 2013;12(2):43–6. (In Russ.)].
4. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В. и др. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными

- патологиями и здоровых лиц. Вопросы вирусологии. 2015;60(2):11–7. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V. et al. Epstein-Barr virus (VEB) in Russia: infection of the population and analysis of variants of the LMP1 gene in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Voprosy Virusologii*. 2015;60(2):11–7. (In Russ.).]
5. Симованян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Лечащий врач*. 2007;7:36–41. [Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Bovtalo L.F., Grigoryan A.V. Epstein-Barr viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach*. 2007;7:36–41. (In Russ.).]
 6. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейн-Барр-вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(4):5–12. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu. Features of morphological changes of the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018;16(4):5–12. (In Russ.).]
 7. Петровский А.Н., Новикова В.П., Крулевский В.А. Эпштейн-Барр вирусная инфекция при helicobacter гастрите у лиц разного возраста. *Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова*. 2008;3:87–90. [Petrovskiy A.N., Novikova V.P., Krulevskiy V.A. Epstein-Barr viral infection with no helicobacter gastritis in people of different ages. *Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova*. 2008;3:87–90. (In Russ.).]
 8. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Горюнова М.М. и др. Гетерогенность хронического гастроуденита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;1:81–6. [Melnikova I.Yu., Novikova V.P., Goryunova M.M., et al. Heterogeneity of chronic gastroduodenitis in children. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2010;1:81–6. (In Russ.).]
 9. Dursun N., Hacıhasanoğlu E., Oksu O., et al. Epstein-Barr virus infection in patients with chronic gastritis without *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(3):205–10. Doi: 10.5152/tjg.2020.18850.
 10. Morales-Sanchez A., Torres J., Gardenas-Mondragon M.G., et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in gastric biopsies of pediatric patients with dyspepsia. *Pathogens*. 2020;9:623. Doi: 10.3390/pathogens9080623.
 11. Сливак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастроуденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань, 2016. [Spivak E.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezhin A.S. Chronic gastroduodenitis in children: clinical options, features of diagnosis and treatment. Yaroslavl, 2016. (In Russ.).]
 12. Левит Р.М., Сливак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности течения хронического гастроуденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, при персистенции вируса Эпштейн-Барр у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(1):63–5. [Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Features of the course of chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori*, with the persistence of Epstein-Barr virus in children. *Voprosy detskoj dietologii*. 2013;11(1):63–5. (In Russ.).]
 13. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л. и др. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейн-Барр. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):4–9. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., et al. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children, depending on the infection of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya*. 2018;7(2):4–9. (In Russ.).]
 14. Чупрынова М.Ю. Клинические и морфологические особенности helicobacter ассоциированного гастрита у подростков, инфицированных вирусом Эпштейн-Барр. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(2):144–45. [Chuprynova M.Yu. Clinical and morphological features of helicobacter associated gastritis in adolescents infected with Epstein-Barr virus. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2012;9(2):144–45. (In Russ.).]
 15. Аккуратова И.С., Левит Р.М., Сливак Е.М., Хавкин А.И., Надежин А.С. Клиническое значение оценки воспалительного инфильтрата при хроническом гастроудените у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;101(1):38–41. [Akkuratova I.S., Levit R.M., Spivak E.M., Khavkin A.I., Nadezhin A.S. Clinical significance of the assessment of inflammatory infiltration in chronic gastroduodenitis in children. *Ekspenimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014;101(1):38–41. (In Russ.).]
 16. Левит Р.М., Сливак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(2):63–5. [Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. On the issue of atrophic gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii*. 2013;11(2):63–5. (In Russ.).]
 17. Сливак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии*. 2015;13(4):38–45. [Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoj dietologii*. 2015;13(4):38–45. (In Russ.).]
 18. Kartika A.V., Lizasa H., Ding D., et al. Application of biopsy samples used for *Helicobacter pylori* urease test to predict Epstein-Barr virus-associated cancer. *Microorganisms*. 2020;8(6):923. Doi:10.3390/microorganisms8060923.
 19. Вольнец Г.В., Хавкин А.И. Инфекционные маркеры и аутоантитела к париетальным клеткам желудка при хроническом гастрите у детей. *Журнал инфектологии*. 2017;9(1):49–50. [Volynets G.V., Khavkin A.I. Infectious markers and autoantibodies to the parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children. *Zhurnal infekologii*. 2017;9(1):49–50. (In Russ.).]
 20. Сливак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(1):25–9. [Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii*. 2017;15(1):25–9. (In Russ.).]
 21. Аккуратова И.С., Сливак Е.М., Манякина О.М. Конфигурирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейн-Барр как фактор неэффективности антиhelicobacter терапии хронического гастрита у подростков. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(1):27–30. [Akkuratova I.S., Spivak E.M., Manjakina O.M. Infection of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus as a factor of ineffectiveness of antihelicobacter therapy for chronic gastritis in adolescents. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2019;36(1):27–30. (In Russ.).]
 22. Alhuwail Z.I., Montgomery E.A. Select Epstein-Barr Virus-Associated Digestive Tract Lesions for the Practicing Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(5):562–70. Doi: 10.5858/arpa.2019-0703-RA.
 23. Rachno M.M., Mehraban H., Naji B., Radmehr M. Microbiome in human cancers. *Access Microbiol*. 2021;3(8):000247. Doi: 10.1099/acmi.0.000247.
 24. Хланта Д.А., Хланта Н.А., Федоскова Т.Г. и др. Современные представления о вирусе Эпштейн-Барр и его роли в развитии злокачественных процессов. *Медицинское обозрение*. 2020;3:148–54. [Hlanta D.A., Hlanta N.A., Fedoskova T.G., et al. Modern ideas about the Epstein-Barr virus and its role in the development

- of malignant processes. *Meditinskoe obozrenie*. 2020;3:148–54. (In Russ.]. Doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-148-154.
25. Abe H.K., Fukayama M. Epstein-Barr Virus-associated Gastric carcinoma: use of host cell machineries and somatic gene mutations. *Pathol*. 2015;82:212–23. Doi: 10.1159/000434683.
26. Полякова А.С., Баградзе М.Д., Дживанширян Г.В., Таточенко В.К. Современное представление об Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Фарматека*. 2019;26(10):27–34. [Polyakova A.S., Bakradze M.D., Dzhivanshiryanyan G.V., Tatochenko V.K. Modern understanding of the Epstein – Barr viral infection. *Farmateka*. 2019;26(10):27–34. (In Russ.]. Doi: 10.18565/pharmateca.2019.10.27-34.
- Поступила / Received: 15.11.2021
Принята в печать / Accepted: 27.12.2021

Автор для связи: Евгений Маркович Спивак, д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; spivak58@mail.ru

Corresponding author: Evgeny M. Spivak, Dr. Sci.(Med.), Professor at the Department of Pediatrics № 1, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; spivak58@mail.ru

ORCID:

Е.М. Спивак, <https://orcid.org/0000-0002-8770-1007>

А.И. Хавкин, <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

1. название;
2. фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
3. аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон).
5. резюме и ключевые слова (на русском и английском языках).
6. рисунки и таблицы (на усмотрение автора).
7. библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.].]
2. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач*. 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapralova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. *Vrach*. 2014;8:66–8. (In Russ.].]
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, О.А. Кизимова, Н.Ю. Колгина, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.30-37>

Состояние психоэмоциональной сферы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых^{1,2}, О.А. Кизимова¹, Н.Ю. Колгина³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

The state of the psychoemotional sphere in patients with inflammatory bowel diseases

Yu.P. Uspensky^{1,2}, Yu.A. Fominykh^{1,2}, O.A. Kizimova¹, N.Yu. Kolgina³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

² Pavlov University, St. Petersburg, Russia

³ Tver State Medical University, Tver, Russia

Воспалительные заболевания кишечника – это хронические заболевания неясной этиологии, которые протекают с периодами обострений и ремиссии, приводя к негативным последствиям в социальной, физической и эмоциональной сферах, снижая качество жизни и тем самым усугубляя течение заболевания, повышая риски обострений и рецидивов. С очевидным фактом является то, что на состояние психологического статуса и уровень качества жизни оказывают влияние значительное количество факторов, в т.ч. сама нозология (чаще всего более тяжело протекает болезнь Крона, особенно с дебютом у молодых по возрасту пациентов), тяжесть течения заболевания, протяженность поражения пищеварительной трубки, экстраинтестинальные манифестации, осложнения, оперативные вмешательства, а также эффективность подобранной терапии. В данной статье мы проанализировали имеющуюся отечественную и зарубежную литературу, постарались выделить факторы риска, способствующие негативному влиянию на качество жизни, описали возможные методы нивелирования психопатологической симптоматики. В настоящее время нет доступной и эффективной лекарственной терапии, непосредственно влияющей на качество жизни пациентов. Вероятнее всего, позитивное влияние на качество жизни будет во многом сопряжено с активностью и тяжестью основного заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, качество жизни, тревога, депрессия, утомляемость, сон, сексуальная дисфункция, психотерапия, антидепрессанты, микробиота, средства коррекции микрофлоры

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Колгина Н.Ю. Состояние психоэмоциональной сферы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Фарматека. 2022;29(2):30–37. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.30-37

Inflammatory bowel diseases are chronic diseases of unknown etiology that occur with periods of exacerbations and remissions, leading to negative consequences in the social, physical and emotional spheres, reducing the quality of life and thereby exacerbating the course of the disease, increasing the risk of exacerbations and relapses. An obvious fact is that a significant number of factors influence the state of psychological status and the level of quality of life, including the nosology itself (most often Crohn's disease is more severe, especially with the debut in young patients), the severity of the course of the disease, the extent of the lesion of the digestive tube, extraintestinal manifestations, complications, surgical interventions, as well as the effectiveness of the selected therapy. In this article, we analyzed the available domestic and foreign literature, tried to identify risk factors that contribute to a negative impact on the quality of life, and described possible methods for alleviating psychopathological symptoms. Currently, there is no available and effective drug therapy that directly affects the quality of life of patients. Most likely, a positive impact on the quality of life will be largely associated with the activity and severity of the underlying disease.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, quality of life, anxiety, depression, fatigue, sleep, sexual dysfunction, psychotherapy, antidepressants, microbiota, microflora correction agents

For citations: Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A., Kolgina N.Yu. The state of the psychoemotional sphere in patients with inflammatory bowel diseases. Farmateka. 2022;29(2):30–37. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.30-37

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические, рецидивирующие заболевания желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, протекающие с периодами обострений и ремиссии. Основные представители ВЗК – язвенный колит (ЯК) и болезни Крона (БК).

Качество жизни по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – это восприятие людьми своего положения в жизни в зависимости от культурных особенностей и системы ценностей и в связи с их целями, ожиданиями, стандартами, заботами. Это комплексное понятие, включающее воздействие таких факторов,

как физическое здоровье (жизненная активность, боль, сон и отдых), психологическое состояние (восприятие собственного тела и внешности, самооценка), независимость (подвижность, повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарственных препаратов), социальное отношение (личные отношения, сексуальная

активность), влияние окружающей среды (финансовые ресурсы, физическая активность, возможность отдыха и развлечений) [1, 2].

Активность заболевания и качество жизни у пациентов с ВЗК

Поскольку ВЗК – это хронические заболевания, они определенно оказывают влияние на качество жизни пациентов, что в свою очередь коррелирует с активностью заболевания, с нашей точки зрения, повышая риск уровней тревоги, депрессии и стресса, а также снижения производительности труда. Поэтому улучшение качества жизни должно быть одним из направлений в лечении пациентов данной категории. В данной статье представлены факторы, влияющие на качество жизни: пол, возраст, социальный статус, уровень образования, клиническая форма ВЗК, степень тяжести течения заболевания.

Повышенная активность заболевания приводит пациентов к значимому снижению качества жизни и эмоциональному стрессу, что более распространено среди пациентов с БК по сравнению с таковыми с ЯК [3]. В другом исследовании, наоборот, не было найдено существенной разницы между клиническими формами ВЗК [4]. Кроме того, данная группа пациентов в стадии обострения с частыми рецидивами достоверно связана с депрессивными и тревожными расстройствами, снижением качества и производительности труда [5, 6], стрессом [7], наличием внекишечных проявлений [8, 9], риском недоедания в результате отказа от определенных продуктов питания во время обострения болезни [10–12]. Распространенность недоедания среди 107 пациентов с ВЗК, по данным поперечного исследования, выполненного J. Pulley et al. (2019), составила 16%. Предикторы недостаточности питания, по мнению авторов, связаны с болевым абдоминальным синдромом, активностью заболевания, повторными госпитализациями [11, 13]. Замечено, что пациенты с низким качеством жизни из-за недостаточности питания меньше потребляют клетчатку, кальций, фосфор, магний, что необходимо для минерализации

костей и адекватной моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14].

Гендерные и возрастные особенности качества жизни у пациентов с ВЗК

В настоящее время данные о различиях в гендерном отношении противоречивы и зависят от социального положения, образа жизни, страны проживания [15]. Имеются данные, согласно которым женщины с более высоким уровнем депрессии и тревоги испытывали больше эмоциональных расстройств, связанных с заболеванием, а также имели более частые симптомы со стороны ЖКТ по сравнению с мужчинами, что приводило к низкому уровню качества жизни, связанного со здоровьем [16]. В исследовании S.C. Shah et al. (2018) обнаружили связь между возрастом развития ВЗК и половым составом заболевших. Было установлено, что женский пол имел низкий риск развития БК в детском возрасте (до 10–14 лет). Напротив, женщины в возрастном диапазоне 25–29 лет и в особенности старше 35 лет более подвержены БК по сравнению с мужчинами. При этом у мужчин старше 45 лет риск развития ЯК на 20% выше, чем у женщин [17]. Женский пол чаще подвержен психологическим расстройствам, стрессу, что прослеживается во многих исследованиях. Женщины, страдающие ВЗК, особенно БК в послеродовом периоде, подвергаются повышенному риску возникновения нового психиатрического диагноза [18]. Распространенность психических расстройств, таких как депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, расстройства аутистического спектра, деменция, по-видимому, выше у пациентов с ВЗК по сравнению с населением в целом. В некоторых исследованиях предполагается возможная связь между расстройствами пищевого поведения, например нервной булимией, анорексией и ВЗК, однако доказательств недостаточно и требуется больше исследований для подтверждения причинно-следственной связи [19]. В финском исследовании от 2013 г. авторами отмечено, что именно женщины с ВЗК

чаще обращаются за медицинской помощью, а также чаще отсутствуют на рабочем месте, что указывает на высокий порог невротизации по сравнению с мужчинами [20].

Физическая активность и качество жизни у пациентов с ВЗК

На качество жизни также влияет физическая активность пациента. Многие больные отмечают ограничения и снижение регулярности физической активности в период обострения, при рецидивах, в результате чего большинство пациентов предпочитают упражнения с низкой нагрузкой, такие как ходьба [21, 22]. К тому же выявлена зависимость между астенией и физической активностью: пациенты с повышенной утомляемостью демонстрируют сниженную физическую форму и физическую активность по сравнению с пациентами без астении [23].

Качество сна у пациентов с ВЗК

Неудовлетворительное качество сна негативно влияет на повседневную активность пациентов с ВЗК. В немногочисленных проведенных исследованиях подтверждается данное положение. Нарушение качества сна коррелирует с активностью ВЗК: чем тяжелее обострение, тем сильнее пациенты испытывают расстройства сна [24]. Исследование 2020 г. показало, что у трети обследуемых пациентов с ВЗК отмечается нарушение сна, которое в свою очередь связано с низким качеством жизни, инвалидностью и внекишечными проявлениями. Кроме того, наличие депрессии в отличие от тревоги повышало частоту изменений качества сна [25, 27].

В другом исследовании авторы указывают на явное снижение качества сна при внекишечных проявлениях ВЗК, в частности при периферическом артрите. Наличие жалоб на боль в животе, в суставах, депрессивные нарушения, обнаружение повышения С-реактивного белка (СРБ), по мнению авторов, служат фактором, влияющим на качество сна [26], а также на снижение настроения и частые ночные дефекации при ВЗК [27].

Сексуальная активность у пациентов с ВЗК

ВЗК оказывают непосредственное влияние на половую жизнь и фертильность, при них возможно развитие сексуальной дисфункции (СД), что негативно влияет на качество жизни. Исследования на тему сексуального здоровья больных ВЗК немногочисленны. Действительно, у пациентов с ВЗК чаще наблюдается развитие СД по сравнению с общей популяцией [28]. Среди пациентов с ВЗК 54% женщин имеют СД, 43% мужчин – эректильную дисфункцию [28]. Предиктором развития СД и эректильной дисфункции были социальные и эмоциональные расстройства, тревога у женщин и депрессия у мужчин, но активность ВЗК не была связана с развитием СД [28]. Мужчины с ВЗК чаще прибегают к применению лекарственных препаратов по поводу эректильной дисфункции [29, 30]. В недавнем поперечном исследовании оценивалась СД у мужчин с ВЗК и у 94% из них наблюдалась эректильная дисфункция [31]. Среди женщин сексуальная активность – не менее важная составляющая качества жизни. Отмечено, что ВЗК у женщин сопряжены с трудностями в достижении оргазма и усиливают диспареунию, усиливающуюся с течением времени [34]. Следует отметить, что женский пол, возраст, утомляемость, активность заболевания и употребление стероидов связаны с увеличением неудовлетворенности своим телом, что также было вызвано снижением качества жизни [35]. В то же время прием иммуносупрессивной, генно-инженерной биологической терапии не влияло на восприятие своего образа [36].

Хирургическое лечение у пациентов с ВЗК

В определенных случаях одним из способов лечения ВЗК является оперативное вмешательство с формированием стомы. Имеются противоречивые данные о качестве жизни пациентов со стомой и/или хирургическим вмешательством. Как и предполагалось, наличие стомы значимо снижает положительное восприятие своего тела, повышает сексуальную дисфункцию, уровень тревоги. По мнению многих

авторов, наличие стомы служит важным фактором инвалидности [37]. В то же время в исследовании 2016 г. не было подтверждено негативное влияние стомы на качество жизни, а также ее связи с тревогой, депрессией, нарушениями сна, снижением сексуального интереса и удовлетворенности. Однако наличие стомы было ассоциировано со снижением удовлетворенности в социальной сфере у пациентов в периоды ремиссии и обострения [38]. В другом ретроспективном когортном исследовании, напротив, пациенты с ВЗК, перенесшие хирургическое вмешательство, имели более высокий уровень тревожности и депрессии, а формирование стомы представляло собой дополнительный фактор риска снижения качества жизни [39].

Ожирение у пациентов с ВЗК

Есть данные о снижении качества жизни пациентов с ожирением при ВЗК, усилении системного низкоинтенсивного воспаления при сопутствующих заболеваниях, связанных с метаболическим синдромом [40, 41]. Кроме того, ожирение увеличивает риск рецидива заболевания и связано с более высокими тревожностью, депрессией, астенией и болью, более частым обращением за медицинской помощью, а также с увеличением рисков неэффективности терапии в результате конкурентного влияния препаратов, направленных на терапию ВЗК [42].

Астенический синдром и ВЗК

Утомляемость является одним из факторов, который заметно снижает качество жизни и наблюдается практически у половины пациентов с ВЗК [43]. К сожалению, данному симптому, его диагностике и лечению не придается важного значения. Существующие исследования подтверждают связь между астенией и степенью тяжести заболевания в отличие от пациентов в ремиссии [44]. Существует предположение, согласно которому пациенты чаще предъявляли жалобы на астению при средней и тяжелой степенях заболевания [45]. В исследовании 2011 г. хроническая астения чаще, чем у здоровых людей контрольной группы,

встречалась у пациентов с ЯК и БК. Клинические симптомы ВЗК, наличие желудочно-кишечных симптомов, низкие показатели гемоглобина и нарушенный режим сна являются важным предиктором хронической астении [46]. В обзорной статье T. Grimstad et al. проанализировано 156 статей, в которых астения у лиц с ВЗК встречалась значительно чаще, чем среди населения в целом. Кроме того, утомляемость являлась основной жалобой пациентов в период обострений и коррелировала с уровнем депрессии [47].

Жалобы на астению беспокоят всех пациентов с ВЗК вне зависимости от возраста и пола, но некоторые исследования указывают на ее более частую встречаемость среди женщин. В первой работе S. Saraiva et al. показано, что обострение БК и женский пол достоверно связаны с высоким уровнем утомляемости. При этом не было обнаружено значимой корреляции между клинической формой ВЗК и лабораторными показателями, а именно гемоглобином, СРБ, уровнем ферритина.

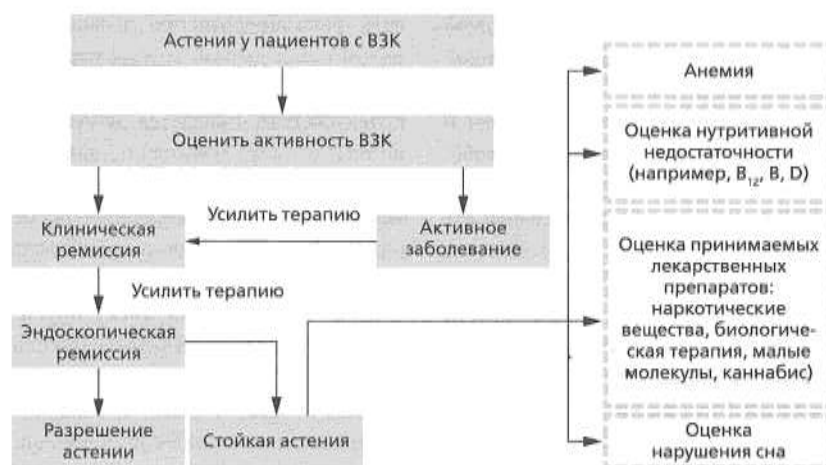
Кроме того, пациенты, получавшие генно-инженерную биологическую терапию, имели высокий уровень утомляемости и госпитализации [48]. Вторая работа была направлена на изучение распространенности астении у лиц с ВЗК и выявление причинных факторов. Анализ показал, что высокие значения СРБ, сильная тревожность и саркопения были факторами, независимо связанными с выраженной астенией [49]. Количество обращений к врачу, отсутствие на работе и большое количество медицинских манипуляций также вызваны снижением качества жизни [50]. Кроме того, подтверждена роль активности заболевания при ВЗК. Пациенты чаще жалуются на утомляемость в период обострения в отличие от клинической и эндоскопической ремиссии [51]. Патогенетическое обоснование астении отводится активации иммунной системы, при которой наблюдается повышенная экспрессия маркеров активации Т-лимфоцитов, таких как CD26 и CD38, а также снижение функции естественных киллерных клеток [52].

Непосредственную роль в обосновании астении, развитии тревожности и депрессии отводится возможной связи между кишечником и центральной нервной системой (ось кишечник–мозг) [51]. Под влиянием психологических стрессоров происходит активация оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГН). Кортикотропин–рилизинг–гормон, продуцируемый в гипоталамусе, контролируется циркулирующими провоспалительными цитокинами, особенно интерлейкином-6. Таким образом, увеличение количества провоспалительных цитокинов, наблюдаемое у пациентов с синдромом хронической астении, связано с активацией ГГН оси [52]. Другим немаловажным ключевым моментом является микробиота ЖКТ. Доказано, что психологический стресс изменяет микробиоту кишечника в сторону уменьшения количества бифидобактерий, лактобацилл и увеличения числа аэробных бактерий. Среди представителей анаэробных бактерий наибольшее значение уделяется виду *Prevotella*. Более того, показано, что чем выше количество аэробных энтерококков, тем тяжелее неврологические и когнитивные нарушения, включая нервозность, потерю памяти, забывчивость и спутанность сознания. Нарушение барьерной функции кишечника при синдроме хронической астении способствует бактериальной транслокации [52]. Практикующему врачу необходимо проводить дифференциальный диагноз при астеническом синдроме, т.к. существует множество причин, вызывающих утомляемость у пациентов с ВЗК (см. рисунок).

Подводя итоги, можно предположить, что, воздействуя на ось мозг–кишечник, микробиоту, барьерную функцию ЖКТ средствами коррекции микробиоты, цитопротекторами возможно снизить уровень провоспалительных цитокинов и потенциально повлиять на настроение пациента, повысить повседневную активность и тем самым увеличить качество жизни [51].

Упомянутые выше факторы риска способствуют увеличению уровня тревожности, депрессии и стресса [53]. Существует масса исследований, под-

Рис. Дифференциальная диагностика астении



тверждающих эту взаимосвязь. Тревога и депрессия считаются самыми распространенными психологическими расстройствами среди как лиц, не страдающих ВЗК, так и пациентов с ВЗК. Развитие тревоги и депрессии, по мнению многих авторов, связано с наличием хирургического анамнеза, осложнениями заболевания (включая внекишечные проявления), курением и женским полом [54]. Кроме того, у пациентов с ВЗК наблюдается высокий уровень страха и беспокойства, особенно это касается пациентов с ЯК и чаще наблюдается в группе с осложнениями и обострениями [55]. Предполагают, что тревожно-депрессивное расстройство вызвано обострением ВЗК. В исследовании 2011 г. авторы не обнаружили существенной разницы по уровню тревоги и депрессии, а также по частоте вероятного психического расстройства среди пациентов с БК и ЯК [56, 57]. Более того, многие исследования также показали, что при некачественном контроле, отсутствии лекарственной терапии тревога и депрессия провоцируют обострение ВЗК, увеличение числа госпитализаций и снижение приверженности лечению [58–60]. В целом большинство исследований указывают на значимое снижение качества жизни в результате повышения уровня тревоги и депрессии. Одна из работ включила систематический обзор 171 исследования, в которых участвовал 158 371

человек [61]. Распространенность тревожных расстройств у лиц с ВЗК составила 20,5%. Пациенты в период обострения болезни имели очень высокую распространенность тревоги: 75,6% по сравнению с ремиссией болезни. Общая распространенность депрессивных расстройств при ВЗК составила 15,2%. Распространенность депрессивных симптомов была выше при БК по сравнению с ЯК и выше при обострении по сравнению с ремиссией. Таким образом, данное исследование подчеркивает важное значение развития тревоги и депрессии, в частности, при БК, особенно в период обострения, что предполагает тщательное психологическое обследование пациентов [61]. Тревога, депрессия, астения и боль имеют важное клиническое значение для понимания причин ухудшения работоспособности и улучшения результатов работы при хронических заболеваниях [62].

Подходы к терапии

Регулярная физическая активность по праву является одним из методов воздействия на пациентов при различных хронических заболеваниях. Несомненно, ВЗК следует также рассматривать с этой точки зрения. Существуют немногочисленные исследования, подтверждающие положительное влияние физической активности на качество жизни. Показано, что физическая активность низкой и

средней интенсивности может быть полезной лицам с ВЗК, повышая качество жизни, однако исследований, изучающих связь между физической активностью от умеренной до высокой и качеством жизни в этой популяции, нет [63]. Более того, активный досуг и упражнения, не вызывающие потоотделения, также были связаны с улучшением качества жизни пациентов с ВЗК [64].

Преимущества психотерапии, а именно когнитивно-поведенческой терапии, психодинамической терапии, терапии принятия и приверженности, программ управления стрессом, осознанности, гипноза в улучшении качества жизни, подтверждаются в обзорном исследовании, но необходимо проведение дальнейших качественных исследований, прежде чем психологическая терапия может быть внедрена в повседневную практику лечения ВЗК [65]. Опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором использовалась терапия принятия и приверженности (Acceptance and commitment therapy – АСТ). Данное психологическое вмешательство включает процедуры принятия и осознанности наряду со стратегиями принятия обязательств и изменением поведения для снижения стресса. АСТ была вызвана снижением воспринимаемого стресса и депрессии, но не тревогой по сравнению с контрольными лицами. Кроме того, в ходе изучения оценивался уровень кортизола в волосах выяснилось, что концентрация кортизола коррелировала с тревогой на исходном уровне, но существенно не изменилась в группе АСТ за период исследования по сравнению с контрольной группой [66].

Положительного действия, эффективности и безопасности каннабиса в достижении ремиссии больными БК и ЯК достигнуто не было, причем были широко распространены побочные эффекты в группе получающих данный препарат [67].

Недостаточное понимание патогенеза заболевания, неопределенность в отношении медикаментозной терапии, соотношения риска и пользы назначения лекарственных препаратов, недостаточное количество проведен-

ных экспериментальных исследований и имеющиеся данные на сегодняшний день не позволяют сформулировать рекомендации по назначению терапии для данной группы больных. Хотя большинство факторов риска потенциально поддается изменению и тем самым, возможно, повышению качества жизни, но на данный момент нет подтверждающих экспериментальных работ по их доказанной эффективности.

В настоящее время дискутируется вопрос о назначении антидепрессантов с целью уменьшения тревоги и депрессии. Некоторые исследования предполагают лечение сопутствующих психологических расстройств при ВЗК с целью контроля активности заболевания. Известно, что антидепрессанты обычно используются для лечения симптомов тревоги и депрессии. Недавние исследования подразумевают взаимосвязь между активностью ВЗК и эмоциональным состоянием человека, что, возможно, повышает вероятность ухудшения качества жизни данной группы пациентов. Естественно, остается много нерешенных вопросов, что требует дальнейшего изучения (отсутствие рандомизированных исследований, небольшая выборка участников, использование различных видов препаратов), поэтому доказательства для назначения антидепрессантов неопределенные. Клинических рекомендаций и руководств по назначению антидепрессантов пациентам с ВЗК нет. Имеется очень ограниченное количество исследований, но отмечается благоприятное влияние антидепрессантов на течение ВЗК некоторыми авторами [68]. В обзоре от 2006 г. проанализировано 12 нерандомизированных исследований. Антидепрессанты, о которых сообщалось в этих публикациях, включали пароксетин, бупропион, amitриптилин, фенелзин и мirtазапин. В 10 статьях высказано предположение, согласно которому пароксетин, бупропион и фенелзин эффективны в лечении как психологических, так и соматических симптомов у пациентов, страдающих ВЗК. Amitриптилин признан неэффективным для лечения соматических симптомов ВЗК. Mirtазапин не был рекомендован

пациентам с ВЗК. В общем и целом отмечен положительный эффект лечения антидепрессантами, но отсутствие достоверных данных об их эффективности при ВЗК не позволяет рекомендовать эти препараты всем пациентам этой категории [69, 70]. Эффективность антидепрессантов также подтверждена в обзоре от 2019 г., в котором показано улучшение симптомов тревоги и депрессии по сравнению с группой плацебо, кроме того, произошло улучшение не только качества жизни, но и активности ВЗК. Однако побочных эффектов в группе, получавших антидепрессанты, зарегистрировано больше, чем в группе плацебо [71–73]. В частности, отмечены такие побочные эффекты, как тошнота, головная боль, головокружение, сонливость, сексуальные нарушения, бессонница, астения, снижение настроения и/или беспокойство, сухость во рту, мышечные спазмы и приливы. В параллельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больных БК использовался флуоксетин. Как оказалось, флуоксетин не оказал влияния на активность заболевания, физическое, психологическое, социальное или экологическое качество жизни, а также на тревожные или депрессивные симптомы по сравнению с плацебо, но оказал умеренное позитивное влияние на иммунную систему [73]. Доказана роль противовоспалительного эффекта антидепрессантов, что подтверждается несколькими исследованиями на крысах, например, в работах *in vivo* amitриптилин снижал экспрессию TLR4 (TOLL подобного рецептора 4) и pNF- κ B (ядерного фактора каппа В), уровня фактора некроза опухоли- α и активности миелопероксидазы [74], приводит к улучшению эндоскопической картины: уменьшению воспалительных и язвенных повреждений толстой кишки как у здоровых, так и у депрессивных крыс [75]. Противовоспалительные и провоспалительные эффекты подтверждены также у бупропиона и мirtазапина, причем снижение уровня циркулирующего фактора некроза опухоли- α наблюдается при применении бупропиона, а при применении мirtазапина отмечено повышение этого фактора,

что гипотетически может влиять на течение ВЗК [76]. Исследователями изучалась роль бупропиона при БК. Выяснилось его положительное влияние на течение обострений БК, уменьшение абдоминалгии, частоты стула вне зависимости от статуса курения [77], уменьшение утомляемости среди пациентов и положительное влияние на качество сна [78].

Заключение

Проблема ВЗК крайне актуальна для современной практической гастроэнтерологии. Следует отметить тесную взаимосвязь между клинической активностью ЯК и БК, их внекишечной манифестацией, осложненным течением с психоэмоциональными нарушениями, а также с депривацией сна и снижением качества жизни. В настоящее время еще много недо-

статочно изучено в отношении не только терапии пациентов с ВЗК, но их психосоциальной поддержки и коррекции изменений со стороны сексуальной сферы, сна и качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yin S., Njai R., Barker L., et al. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. *Popul Health Metr.* 2016;14:22. Doi: 10.1186/s12963-016-0091-3.
2. Успенский Ю.П., Древалъ Р.О., Иванов С.В. Болезнь Крона: фармакоэкономические аспекты ведения пациентов. *University Therapeutic Journal.* 2020;2(1):98–9. [Uspensky Yu.P., Dreval R.O., Ivanov S.V. Crohn's disease: pharmacoeconomic aspects of patient management. *University Therapeutic Journal.* 2020;2(1):98–99. (In Russ.).]
3. Larsson K., L.F.L., Rönnblom A., et al. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *J Psychosomat Res.* 2008;64(2):139–48. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.10.007.
4. Min Ho P.Y., Hu Wio, Lee Y.Y., et al. Health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease in Singapore. *Intest Res.* 2019;17(1):107–18. Doi: 10.5217/ir.2018.00099.
5. Van Assche G., Peyrin-Biroulet L., Sturm A., et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):592–600. Doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.
6. Van de star T., Banan A. Role of Psychosocial Factors on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Associated Psychotherapeutic Approaches: A Fresh Perspective and Review. *Gastroenterol Hepatol Open Access.* 2015;2(2):00038. Doi: 10.15406/ghoa.2015.02.00038.
7. Graff L.A., Walker J.R., Clara I., et al. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(12):2959–69. Doi: 10.1038/ajg.2009.529.
8. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнатов А.А. Поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. *Врач.* 2021;32(10):25–8. [Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutow A.A. Oral cavity lesions in inflammatory bowel diseases. *Vrach.* 2021;32(10):25–8. (In Russ.).] Doi: 10.29296/25877305-2021-10-04.
9. Князев О.В., Болдырева О.Н., Парфенов А.И. и др. Качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;9. [Knyazev O.V., Boldyreva O.N., Parfenov A.I. et al. The quality of life of patients with inflammatory bowel diseases. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;9. (In Russ.).]
10. Qin Cao, Yu-Hong H., Jiang M., et al. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(12):1458–66. Doi: 10.1080/00365521.2019.1697897.
11. Pulley J., Todd A., Flatley C., et al. Malnutrition and quality of life among adult inflammatory bowel disease patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(3):454–60. Doi: 10.1002/jgh3.12278.
12. Parra R. S., Chebli J. M.F., Amarante M.B.S., et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol.* 2019;25(38):5862–82. Doi: 10.3748/wjg.v25.i38.5862.
13. Hughes L D., King L., Morgan M., et al. Food-related Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: Development and Validation of a Questionnaire. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):194–201. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv192.
14. Whelan K., Murrells T., Morgan M. et al. Food-related quality of life is impaired in inflammatory bowel disease and associated with reduced intake of key nutrients. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(4):832–44. Doi: 10.1093/ajcn/nqaa395.
15. Greuter T., Manser C., Pittet V. et al. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2020;101:98–104. Doi: 10.1159/000504701.
16. Hauser G., Tkalcic M., Stimacetal D. Gender related differences in quality of life and affective status in patients with inflammatory bowel disease. *Coll Antropol.* 2011;35:203–7.
17. Shah S. C., Khalili H., Gower-Rousseau C., et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1079–89. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.043.
18. Vigod S. N., Kurdyak P., Brown H. K. et al. Inflammatory bowel disease and new-onset psychiatric disorders in pregnancy and post partum: a population-based cohort study. *Gut.* 2019;68(9):1597–605. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-317610.
19. Fousekisa F.S., Katsanos A. H., Kourtis G., et al. Inflammatory Bowel Disease and Patients With Mental Disorders: What Do We Know? *J Clin Med Res.* 2021;13(9):466–73. Doi: 10.14740/jocmr4593.
20. Nurmi E., Haapamäki J., Paavilainen E., et al. The burden of inflammatory bowel disease on health care utilization and quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(1):51–7. Doi: 10.3109/00365521.2012.685750.
21. Fagan G., Osborne H., Schultz M. Physical Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. *Inflamm Intest Dis.* 2021;6(2):61–69. doi:10.1159/000511212.
22. DeFilippis E.M., Tabani S., Warren R.U., et al. Exercise and Self-Reported Limitations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(1):215–20. Doi: 10.1007/s10620-015-3832-4.
23. Vogelaar L., van den Berg-Emons R., Bussmann H., et al. Physical fitness and physical activity in fatigued and non-fatigued inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(11):1357–67. Doi: 10.3109/00365521.2015.1046135.
24. Sobolewska-Włodarczyk A., Włodarczyk M., Banasik J., et al. Sleep disturbance and disease

- activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(3). Doi: 10.26402/jpp.2018.3.09.
25. Marinelli C., Savarino E.V., Marsilio L., et al. Sleep disturbance in Inflammatory Bowel Disease: prevalence and risk factors – A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):507. Doi: 10.1038/s41598-020-57460-6.
 26. Zhang Y., Pi B., Xu X., et al. Sleep Characteristics and Influencing Factors of Sleep Quality in Patients With Inflammatory Bowel Disease-Peripheral Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:190. Doi: 10.3389/fmed.2019.00190.
 27. Sochal M., Matecka-Panas E., Gabryelska A., et al. Determinants of Sleep Quality in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(9):2921. Doi: 10.3390/jcm9092921.
 28. Rivière P., Zallot C., Desobry P., et al. Frequency of and Factors Associated With Sexual Dysfunction in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(11):1347–52. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx100.
 29. Friedman S., Magnussen B., O'Toole A., et al. Increased Use of Medications for Erectile Dysfunction in Men With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Compared to Men Without Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1355. Doi: 10.1038/s41395-018-0177-6.
 30. Perez de Arce E., Quera R., Ribeiro Barros J., Yukie Sasaki L. Sexual Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: What the Specialist Should Know and Ask. *Int J Gen Med*. 2021;14:2003–2015. Doi: 10.2147/IJGM.S308214.
 31. Schmidt E., Suarez-Farías M., Mallette M., et al. Erectile Dysfunction Is Highly Prevalent in Men With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(8):1408–1416. Doi: 10.1093/ibd/izy401.
 32. Schmidt E., Suárez-Farías M., Mallette M., et al. A Longitudinal Study of Sexual Function in Women With Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):1262–1270. Doi: 10.1093/ibd/izy397.
 33. Müller K.R., Prosser R., Bampton P., et al. Female gender and surgery impair relationships, body image, and sexuality in inflammatory bowel disease: patient perceptions. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):657–63. doi: 10.1002/ibd.21090.
 34. Nøhr E.A., Nielsen J., Nørgård B.M., Friedman S. Sexual Health in Women with Inflammatory Bowel Disease in the Danish National Birth Cohort. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1082–89. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa038.
 35. Beese S.E., Harris I.M., Moore D., Dretzke J. Body image dissatisfaction in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2018;7(1):184. Doi: 10.1186/s13643-018-0844-0.
 36. McDermott E., Mullen G., Moloney J., et al. Body image dissatisfaction: clinical features, and psychosocial disability in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):353–60. doi: 10.1097/MIB.0000000000000287.
 37. Pineton de Chambrun G., Liberatore M., Buisson A., et al. P701 Quality of life of patients with inflammatory bowel diseases who live with an ostomy: Results of a French national survey. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(suppl 1):S466. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.828.
 38. Abdalla M.I., Sandler R.S., Kappelman M.D., et al. The Impact of Ostomy on Quality of Life and Functional Status of Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(11):2658–64. Doi: 10.1097/MIB.0000000000000930.
 39. Sceats L.A., Dehghan M.S., Rumer K.K., et al. Surgery, stomas, and anxiety and depression in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort analysis of privately insured patients. *Colorectal Dis*. 2020;22(5):544–53. Doi: 10.1111/cod.14905.
 40. Seminerio J., Binion D. P-070 Impact of Obesity on Inflammatory Bowel Disease: Metabolic, Clinical and Therapeutic Implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:S54. Doi: 10.1097/OI.MIB.0000438749.89898.31.
 41. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(1):71–2. [Uspensky Yu.P., Ivanov S.V., Mayorova O.V. et al. Inflammatory bowel disease and obesity. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(1):71–2. (In Russ.)].
 42. Rozich J.J., Holmer A., Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):832–40. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000608.
 43. Grimstad T., Norheim K.B., Isaksen K., et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):725–30. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv091.
 44. Huppertz-Hauss G., Høivik M.L., Jelsness-Jørgensen L.P., et al. Fatigue in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: The IBSEN study. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(3):351–58. doi: 10.1080/00365521.2016.1256425. Epub 2016 Nov 17. Erratum in: *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(5):i.
 45. Pellino G., Sciaudone G., Caserta V., et al. Fatigue in inflammatory bowel diseases: relationship with age and disease activity. *Int J Surg*. 2014;12(Suppl 2):S60–S63. Doi: 10.1016/j.ijsu.2014.08.379.
 46. Jelsness-Jørgensen L.P., Bekklev T., Henriksen M., et al. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(7):1564–72. Doi: 10.1002/ibd.21530.
 47. Grimstad T., Norheim K.B. Fatigue in inflammatory bowel disease. *Tidsskr Norl. Laegeforen*. 2016;136(20):1721–24. [English]. Norwegian. Doi: 10.4045/tidsskr.16.0134.
 48. Saraiva S., Cortez-Pinto J., Barbosa R., et al. Evaluation of fatigue in inflammatory bowel disease – a useful tool in daily practice. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(4):465–70. Doi: 10.1080/00365521.2019.1602669.
 49. Tasson L., Zingone F., Barberio B., et al. Sarcopenia, severe anxiety and increased C-reactive protein are associated with severe fatigue in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 2021;11(1):15251. Doi: 10.1038/s41598-021-94685-5.
 50. Nurmi E., Haapamäki J., Paavilainen E., et al. The burden of inflammatory bowel disease on health care utilization and quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):51–7. doi: 10.3109/00365521.2012.685750.
 51. Nocerino A., Nguyen A., Agrawal M., et al. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther*. 2020;37(1):97–112. doi: 10.1007/s12325-019-01151-w.
 52. Lakhan S.E., Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:79. doi: 10.1186/1743-7075-7-79.
 53. Sun Y., Li L., Xie R., et al. Stress Triggers Flare of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:432. doi: 10.3389/fped.2019.00432.
 54. Navabi S., Gorrepati V.S., Yadav S., et al. Influences and Impact of Anxiety and Depression in the Setting of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2303–2308. doi: 10.1093/ibd/izy143.
 55. Kózka M., Skowron W., Bodys-Cupak I. Determinants of the level of anxiety and fears in a group of patients with ulcerative colitis. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(2):337–340. doi: 10.26444/aaem/94651.
 56. Häuser W., Janke K.H., Klump B., Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):621–32. doi: 10.1002/ibd.21346.
 57. Greuter T., Manser C., Pittet V., et al.; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101(Suppl 1):98–104. Doi:

- 10.1159/000504701.
58. Mittermaier C., Dejaco C., Waldhoer T., et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med.* 2004;66(1):79–84. Doi: 10.1097/01.psy.0000106907.24881.f2.
59. Lee J.W. Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The First Step toward Proper Management. *Gut Liver.* 2020;14(4):395–96. Doi: 10.5009/gnl20187.
60. Byrne G., Rosenfeld G., Leung Y., et al. Prevalence of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:6496727. Doi: 10.1155/2017/6496727.
61. Neuendorf R., Harding A., Stello N., et al. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2016;87:70–80. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001.
62. Enns M.W., Bernstein C.N., Kroeker K., et al.; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198975. Doi: 10.1371/journal.pone.0198975.
63. Taylor K., Scruggs P.W., Balemba O.B., et al. Associations between physical activity, resilience, and quality of life in people with inflammatory bowel disease. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(4):829–36. Doi: 10.1007/s00421-018-3817-z.
64. Kim B., Chae J., Kim E.H., et al. Physical activity and quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(27):e26290. Doi: 10.1097/MD.00000000000026290.
65. Paulides E., Boukema I., van der Woude C.J., de Boer N.K.H. The Effect of Psychotherapy on Quality of Life in IBD Patients: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(5):711–24. Doi: 10.1093/ibd/izaa144.
66. Wynne B., McHugh L., Gao W., et al. Acceptance and Commitment Therapy Reduces Psychological Stress in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2019;156(4):935–45.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.030.
67. Kafil T.S., Nguyen T.M., MacDonald J.K., Chand N. Cannabis for the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Evidence From Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(4):502–9. Doi: 10.1093/ibd/izz233.
68. Macer B.J., Prady S.L., Mikocka-Walus A. Antidepressants in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):534–50. Doi: 10.1097/MIB.0000000000001059.
69. Mikocka-Walus A.A., Turnbull D.A., Moulding N.T., et al. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;2:24. Doi: 10.1186/1745-0179-2-24.
70. Docherty M.J., Jones R.C. 3rd, Wallace M.S. Managing pain in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(9):592–601.
71. Mikocka-Walus A., Ford A.C., Drossman D.A. Antidepressants in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(3):184–92. Doi: 10.1038/s41575-019-0259-y.
72. Mikocka-Walus A., Prady S.L., Pollok J., et al. Adjuvant therapy with antidepressants for the management of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012680. Doi: 10.1002/14651858.CD012680.pub2.
73. Mikocka-Walus A., Hughes P.A., Bampton P., et al. Fluoxetine for Maintenance of Remission and to Improve Quality of Life in Patients with Crohn's Disease: a Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):509–14. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw165.
74. Dejban P., Sahraei M., Chamanara M., et al. Anti-inflammatory effect of amitriptyline in a rat model of acetic acid-induced colitis: the involvement of the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(5):843–51. Doi: 10.1111/fcp.12642.
75. Fattahian E., Hajhashemi V., Rabbani M., et al. Anti-inflammatory Effect of Amitriptyline on Ulcerative Colitis in Normal and Reserpine-Induced Depressed Rats. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(Suppl):125–37.
76. Kast R.E. Anti- and pro-inflammatory considerations in antidepressant use during medical illness: bupropion lowers and mirtazapine increases circulating tumor necrosis factor- α levels. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(6):495–96. Doi: 10.1016/s0163-8343(03)00093-8.
77. Kast R.E., Altschuler E.L. Remission of Crohn's disease on bupropion. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1260–61. Doi: 10.1053/gast.2001.29467.
78. Hashash J.G., Knisely M.R., Germain A., et al. Brief Behavioral Therapy and Bupropion for Sleep and Fatigue in Young Adults With Crohn's Disease: An Exploratory Open Trial Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):96–104. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.047.

Получена / Received: 18.01.2022

Принята в печать / Accepted: 18.02.2022

Автор для связи: Ольга Александровна Кизимова, ассистент кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; olya.kizimova.95@mail.ru

Corresponding author: Olga A. Kizimova, Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy n.a. V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia; olya.kizimova.95@mail.ru

ORCID:

Успенский Ю.П., <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Ю.А., <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Кизимова О.А., <https://orcid.org/0000-0002-2085-6194>

Колгина Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-5817-755X>

© С.Б. Крутихина, Е.А. Яблокова, Л.А. Галстян, А.В. Горелов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.38-41>

Роль пребиотиков в формировании микробиома у детей первого года жизни

С.Б. Крутихина¹, Е.А. Яблокова¹, Л.А. Галстян¹, А.В. Горелов²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

The role of prebiotics in the formation of the microbiome in children of the first year of life

S.B. Krutikhina¹, E.A. Yablokova¹, L.A. Galstyan¹, A.V. Gorelov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

На первичную микробную колонизацию кишечника новорожденного влияет ряд факторов, которые включают способ родоразрешения, виды питания, проведение антибиотикотерапии и гестационный возраст. Развитие микробиоты у младенца происходит в основном под влиянием материнского молока. Лакто- и бифидобактерии — основные представители микробиоты кишечника человека. В желудочно-кишечном тракте человека происходят достаточно сложные взаимодействия между эпителиальным барьером слизистой оболочки кишечника, иммунными клетками, микробиотой и факторами окружающей среды. Пребиотики также могут непосредственно влиять на состав микробиоты кишечника. На сегодняшний день к часто используемым и изученным из них относятся галактоолигосахариды, полидекстроза, фруктоолигосахариды, инулин и др. Важным этапом в становлении видового разнообразия кишечника у детей является расширение продуктового разнообразия.

Ключевые слова: микробиота, пребиотики, инулин, прикорм

Для цитирования: Крутихина С.Б., Яблокова Е.А., Галстян Л.А., Горелов А.В. Роль пребиотиков в формировании микробиома у детей первого года жизни. Фарматека. 2022;29(2):38–41. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.38-41

A number of factors influence the initial microbial colonization of the neonatal intestine, including mode of delivery, diet, antibiotic therapy, and gestational age. The development of the microbiota in an infant occurs mainly under the influence of mother's milk. Lacto- and bifidobacteria are the main representatives of the human intestinal microbiota. In the human gastrointestinal tract, quite complex interactions between the intestinal mucosal epithelial barrier, immune cells, microbiota, and environmental factors occur. Prebiotics can also directly affect the composition of the intestinal microbiota. To date, the most commonly used and studied prebiotics are galactooligosaccharides, polydextrose, fructooligosaccharides, inulin, etc. An important stage in the development of intestinal microbiota diversity in children is the expansion of food diversity.

Keywords: microbiota, prebiotics, inulin, complementary foods

For citations: Krutikhina S.B., Yablokova E.A., Galstyan L.A., Gorelov A.V. The role of prebiotics in the formation of the microbiome in children of the first year of life. Farmateka. 2022;29(2):38–41. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.38-41

Введение

Первые данные о положительной роли пребиотиков были получены нашим соотечественником, И.И. Мечниковым, еще в XIX в., что впоследствии стало основой для дальнейшего изучения микробиома человеческого организма. С появлением новых лабораторных методов, в т.ч. и молекулярно-генетических, взгляды на микробиту человека значительно поменялись [1]. В настоящее время уже есть многочисленные данные, согласно которым колонизация кишечника начинается внутриутробно. При рождении происходит быстрая колонизация незрелой кишки новорожденного микробами, что в дополнение поддерживается грудным вскармливанием. Этот процесс запускает реализацию

сложных сигналов экосистемы кишечника, которые приводят к постнатальному его созреванию (пищеварительным и иммунологическим функциям) [2–4]. При этом на первичную микробную колонизацию кишечника новорожденного влияет ряд факторов, включая способ родоразрешения, виды питания, проведение антибиотикотерапии и гестационный возраст [5]. Недоношенные дети, например, часто получают адаптированные смеси и антибиотики, что снижает возможность попадания к ним материнской микрофлоры.

Крайне важны для младенца микроорганизмы материнского происхождения. Известно, что бактерии из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ротоглотки матери транслоцируются

в молочные железы по эндогенному клеточному пути. И на разнообразие микробиоты матери будут влиять диета, образ жизни, прием лекарств, проницаемость слизистой оболочки кишечника, а также состояние полости рта. В исследованиях P. Zimmermann, N. Curtis обнаружены более 1300 видов микроорганизмов в грудном молоке с преобладанием родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium* и *Enterococcus* [6]. Еще одним крайне важным компонентом грудного молока являются олигосахариды. Структура олигосахаридов молока зависит от генетики самой матери, что говорит о значительном различии молока женщин по составу олигосахаридов. Также на разнообразие олигосахаридов влия-



Обогащены инулином – натуральным пребиотиком, способствующим пищеварению.



Не содержат молока – для детей с непереносимостью молочного белка и лактозы.



Без добавленного сахара – в составе только натуральные сахара из фруктовых и ягодных соков и пюре.

*Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться со специалистом. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Реклама.

ют такие факторы как возраст и диета [7]. Частичное расщепление олигосахаридов женского молока приводит к образованию «постбиотических» соединений в кишечнике младенца, которые будут стимулировать рост других типов флоры, продуцирующей бутират и пропионат.

В желудочно-кишечном тракте человека происходят достаточно сложные взаимодействия между эпителиальным барьером слизистой оболочки кишечника (СОК), иммунными клетками, микробиотой и факторами окружающей среды [6]. На сегодняшний день известно, что регуляция взаимодействия СОК и микробиома осуществляется посредством Toll-подобных рецепторов (TLR). Далее посредством цитозольного белка Myd88 происходит активация транскрипционного ядерного фактора (NF- κ) и выработка цитокинов [7]. Еще одним важным компонентом, который регулируется с помощью TLR, являются плотные межклеточные соединения. К основным белкам таких соединений относятся окклюдины, клаудины и другие цитоплазматические белки [8]. Многочисленные исследования показали, что активация TLR может приводить как к повышению барьерной функции, так и к ее снижению в моделях на мышах и в культуре тканей эпителиальных клеток кишечника человека [9].

Развитие микробиоты у младенца происходит в основном под влиянием материнского молока, содержащего лактоферрин, который обладает антимикробными свойствами и таким образом регулирует колонизацию кишечника [11]. Лакто- и бифидобактерии – основные представители микробиоты кишечника человека. При изучении взаимодействий этих видов бактерий и кишечной стенки обнаружено, что некоторые виды лактобацилл усиливают синтез белков межклеточных соединений. Так, например, *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus plantarum* увеличивают экспрессию белка окклюдина в моделях *in vivo* и *in vitro* [10]. Развитие микробиоты кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, зависит от различных функциональных компонентов адаптированной смеси, в т.ч. и пробиоти-

ков, добавляемых в формулу. Однако до сих пор недостаточно исследований, в которых была бы точно показана связь между развитием микробиоты кишечника и созреванием кишечника в раннем детстве у одной и той же группы испытуемых [5, 11]. Более того, было описано несколько случаев сепсиса у младенцев, которые получали пробиотики, содержащие лакто- и/или бифидобактерии. Также остаются проблемы, связанные со стабильностью и функциональной активностью пробиотиков в молочных продуктах [12].

Применение пребиотиков

Ограничения в использовании пробиотиков способствовали появлению и изучению пребиотиков. Пребиотики непосредственно влияют на состав микробиоты кишечника, стимулируя рост комменсалов, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. Наиболее часто используемыми и изученными пребиотиками являются галактоолигосахариды, полидекстроза, фруктоолигосахариды, инулин, 2'-фукозиллактоза, лакто-N-неотетраоза, олигофруктоза и галактофруктоза [5]. При изучении механизма действия пребиотиков отмечено, что большинство из них влияет на барьерную функцию кишечника. Несколько зарубежных исследований показали, что добавление *in vitro* продуктов ферментации инулина приводит к увеличению продукции окклюдина и клаудина [13]. Фруктоолигосахариды и бутират, являясь бактериальным метаболитом, влияли на концентрацию окклюдина в местах плотных соединений эпителиальных клеток СОК [14]. Галактоолигосахариды в моделях *in vivo* у мышей усиливали экспрессию генов окклюдинов и клаудина-1 [15]. Кроме того, прием пребиотических препаратов приводит к значимой активации АТФ-протеинкиназы (АМРК) в сочетании с описанными изменениями эпителиального барьера [16].

В возрасте 6 месяцев происходит переход от питания на основе грудного молока или адаптированной молочной смеси на смешанное питание, которое подразумевает включение в рацион ребенка продуктов прикорма (овощи, злаки, мясо, фрукты) в соответствии с

пищевыми традициями семьи и местной доступностью. Основным бактериям, населяющим кишечник ребенка, приходится адаптироваться к новым компонентам пищи, особенно клетчатке, расщепляя ее с образованием лактата, органических кислот, ацетата и других короткоцепочечных жирных кислот. Эти метаболиты играют важную роль в созревании и экологии кишечника, запуская развитие синтрофной микробиоты, предоставляя субстраты для усиления роста микроорганизмов, которые могут расщеплять более сложные углеводы для получения короткоцепочечных жирных кислот, таких как пропионат и бутират. Лактат и короткоцепочечные жирные кислоты поддерживают кислую среду, что также регулирует микробный гомеостаз кишечника. Бутират образуется главным образом бактериями семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* путем расщепления полисахаридов или при метаболизме лактата и ацетата [17]. Таким образом, своевременное начало прикорма и употребление продуктов, обогащенных пребиотиками, способствуют созреванию желудочно-кишечного тракта ребенка и поддержанию видового разнообразия микробиоты. Сегодня в качестве продуктов прикорма, обогащенных пребиотиком, доступны готовые каши ТМ «ФрутоНяня». Данная линейка готовых злаковых продуктов обогащена пребиотиком инулином, имеет различные фруктовые вкусы, а также вариативный состав по злакам (глютеновые и безглютеновые злаки) и молочной составляющей (безмолочные, молочные и йогуртовые), что позволяет подбирать продукт даже при наличии аллергических реакций. Этот вид каш может быть рекомендован как продолжение прикорма для разнообразия рациона питания ребенка во 2-м полугодии жизни.

Еще одним важным звеном в становлении микробиоты является взаимодействие пробиотических микроорганизмов и пребиотиков. Пребиотики повышают выживаемость пробиотических бактерий и стимулируют эндогенные бактерии хозяина, что способствует снижению колонизации патогенами за счет выработки ингибиторов размножения патогенов, стимуляции

местного иммунитета и конкуренции за питательные субстраты [18].

Заключение

Формирование микробиоты у младенца, начинаясь внутриутробно, продолжается активно под влиянием

грудного вскармливания и своевременного введения продуктов прикорма. В дальнейшем разнообразие микробиоты кишечника служит важным компонентом созревания кишечника у младенцев, что в будущем играет роль в профилактике заболеваний кишечника, а

также аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.Б. Значение пробиотиков в педиатрической практике. *Доктор.Ру.* 2020;19(3):29–34. [Yablokova E.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Krutikhina S.B. Role of Probiotics in Paediatrics. *Doctor.Ru.* 2020;19(3):29–34. (In Russ.).] Doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34.
2. Stinson L.F., Boyce M.C., Payne M.S., Keelan J.A. The Not-so-Sterile Womb: Evidence that the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Microbiol.* 2019;10:1124. Doi: 10.3389/fmicb.2019.01124.
3. Hansen R., Scott K.P., Khan S., et al. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS ONE.* 2015;10:e0133320. Doi: 10.1371/journal.pone.0133320.
4. Rose E.C., Odle J., Blikslager A.T., Ziegler A.L. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6729. Doi: 10.3390/ijms22136729.
5. Fabiano V., Indrio F., Verduci E., et al. Term Infant Formulas Influencing Gut Microbiota: An Overview. *Nutrients.* 2021;13:4200. Doi: 10.3390/nu13124200.
6. Zimmermann P., Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *Infect.* 2020;81(1):17–47. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.023.
7. Sánchez C., Franco L., Regal P., et al. Breast Milk: A Source of Functional Compounds with Potential Application in Nutrition and Therapy. *Nutrients.* 2021;13(3):1026. doi: 10.3390/nu13031026.
8. Захарова И.Н., Бережная И.В., Климов Л.Я. и др. Пробиотики при респираторных заболеваниях грудного вскармливания и своевременного введения продуктов прикорма. В дальнейшем разнообразие микробиоты кишечника служит важным компонентом созревания кишечника у младенцев, что в будущем играет роль в профилактике заболеваний кишечника, а также аутоиммунных и аллергических заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;2:173–82. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Klimov L.Y., et al. Probiotics in the management of respiratory diseases: ways of interaction and therapeutic perspectives. *Meditsinskiy sovet.* 2019;2:173–82. (In Russ.).] Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-173-182.
9. Burgueno J.F., Abreu M.T. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:263–78. Doi: 10.1038/s41575-019-0261-4.
10. Šliker Z.M., Blikslager A.T. The Integral Role of Tight Junction Proteins in the Repair of Injured Intestinal Epithelium. *Int J Mol Sci.* 2020;21:972. Doi: 10.3390/ijms21030972.
11. Nighot M., Al-Sadi R., Guo S., et al. Lipopolysaccharide-Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Permeability Is Mediated by Toll-Like Receptor 4/Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MyD88) Activation of Myosin Light Chain Kinase Expression. *Am J Pathol.* 2017;187:2698–710. Doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.005.
12. Blackwood B.P., Yuan C.Y., Wood D.R., et al. Probiotic *Lactobacillus* Species Strengthen Intestinal Barrier Function and Tight Junction Integrity in Experimental Necrotizing Enterocolitis. *J Probiotics Health.* 2017;5(1):159. Doi: 10.4172/2329-8901.1000159.
13. Castanet M., Costalos C., Haiden N., et al. Early Effect of Supplemented Infant Formulae on Intestinal Biomarkers and Microbiota: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;12:1481. Doi: 10.3390/nu12051481.
14. Gao J., Li X., Zhang G., et al. Probiotics in the dairy industry – Advances and opportunities. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021;20:3937–82. Doi: 10.1111/1541-4337.12755.
15. Uerlings J., Schroyen M., Willems E., et al. Differential effects of inulin or its fermentation metabolites on gut barrier and immune function of porcine intestinal epithelial cells. *J Funct Foods.* 2020;67:103855. Doi: 10.1016/j.jff.2020.103855.
16. Wongkrasant P., Pongkorpsakol P., Ariyadamrongkwan J., et al. A prebiotic fructo-oligosaccharide promotes tight junction assembly in intestinal epithelial cells via an AMPK-dependent pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110415. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110415.
17. Wang G., Sun W., Pei X., et al. Galactooligosaccharide pretreatment alleviates damage of the intestinal barrier and inflammatory responses in LPS-challenged mice. *Food Funct.* 2021;15:69–79. Doi: 10.1039/d0fo03020a.
18. Muanprasat C., Wongkrasant P., Satitsri S., et al. Activation of AMPK by chitosan oligosaccharide in intestinal epithelial cells: Mechanism of action and potential applications in intestinal disorders. *Biochem Pharmacol.* 2015;96:225–36. Doi: 10.1016/j.bcp.2015.05.016.
19. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19:29–41. Doi: 10.1111/1462-2920.13589.
20. Chouraqui J.P., Grathwohl D., Labaune J.M., et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Pediatr.* 2008;122:8–12. Doi: 10.1093/ajcp/87.5.1365.

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята в печать / Accepted: 15.02.2022

Автор для связи: Светлана Борисовна Крутихина, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; svetulkakru@gmail.com

Corresponding author: Svetlana B. Krutikhina, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; svetulkakru@gmail.com

ORCID:

С.Б. Крутихина, <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>

Е.А. Яблокова, <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Л.А. Галстян, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3998>

А.В. Горелов, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

© С.В. Тихонов, В.И. Симаненков, Н.В. Бакулина, Н.Б. Лищук, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.42-49>

Изменение образа жизни пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и избыточным весом или ожирением

С.В. Тихонов, В.И. Симаненков, Н.В. Бакулина, Н.Б. Лищук

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Lifestyle modification in patients with non-erosive reflux disease and overweight or obesity

S.V. Tikhonov, V.I. Simanenkov, N.V. Bakulina, N.B. Lischuk

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Обоснование. Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – коморбидные патологии. У значительной части пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (НЭРБ) отмечается неэффективность стандартной кислотосупрессивной терапии. Эффективность мероприятий по снижению веса и эффективность кислотосупрессивной терапии не сопоставлялась у пациентов с НЭРБ и ожирением.

Цель исследования: сравнить эффективность изменения образа жизни (диетотерапия, интенсификация физической активности) и классической терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (НЭРБ), имеющих избыточный вес или ожирение.

Методы. В рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 30 пациентов, 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин среднего возраста, в среднем 51,5 (45; 62) год, с НЭРБ. 17 (56,66%) пациентов имели избыточный вес, 13 (43,33%) – ожирение, 27 (90%) – абдоминальное ожирение. Больные случайным образом распределены в две группы: группа контроля – 15 пациентов, получавших 4-недельную инициальную терапию омепразолом по 20 мг 1 раз в сутки, затем 5-месячную поддерживающую терапию омепразолом по 10 мг 1 раз в сутки; группа вмешательства – 15 пациентов, участвовавших в программе по коррекции пищевого поведения на протяжении 6 месяцев и получавших только инициальную терапию омепразолом по 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев. Эффективность двух вариантов терапии сравнивалась путем оценки симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, показателей суточной рН-импедансометрии, уровней тревоги, депрессии и качества жизни.

Результаты. Через 1, 3 и 6 месяцев стандартное и экспериментальное лечение оказывало одинаковое влияние на симптомы изжоги и регургитации. При этом к шестому месяцу лечения в группе коррекции пищевого поведения была достоверно ниже личностная тревожность, выше качество жизни по шкале витальности и шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием; при проведении суточной рН-импедансометрии выявлено меньшее общее количество гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), кислых ГЭР, проксимальных кислых ГЭР, меньший % времени с рН < 4.

Заключение. В исследовании продемонстрировано преимущество изменения образа жизни над классической терапией ИПП пациентов с НЭРБ и избыточным весом или ожирением. Коррекция пищевого поведения и снижение веса характеризуются схожей с терапией ИПП эффективностью в плане влияния на основные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжогу и регургитацию), при этом улучшает моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, уменьшая количество дистальных и проксимальных кислых ГЭР.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (НЭРБ), суточная рН-импедансометрия, ингибиторы протонной помпы, омепразол, диетотерапия, снижение веса

Для цитирования: Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Лищук Н.Б. Изменение образа жизни пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и избыточным весом или ожирением. Фарматека. 2022;29(2):42–49. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.42-49

Background. Obesity and gastroesophageal reflux disease are comorbid pathologies. A significant proportion of patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) have failed standard acid-suppressive therapy. The effectiveness of weight loss interventions and the effectiveness of acid suppression therapy has not been compared in patients with NERD and obesity.

Objective. Comparison of the effectiveness of lifestyle changes (diet therapy, intensification of physical activity) and traditional therapy with proton pump inhibitors (PPIs) in overweight or obese patients with non-erosive reflux disease (NERD).

Methods. The randomized clinical trial involved 30 patients with NERD, 12 (40%) men and 18 (60%) women of middle age, median age 51.5 (45; 62) years. 17 (56.66%) patients were overweight, 13 (43.33%) – obese, and 27 (90%) – with abdominal obesity. Patients were randomized into two groups: control group – 15 patients who received initial therapy with omeprazole 20 mg 1 time per day for 4 week, then maintenance therapy with omeprazole 10 mg 1 time per day for 5 months; intervention group – 15 patients who participated in the program for the correction of eating behavior for 6 months and received only initial therapy with omeprazole 10 mg 1 time per day for 4 weeks. The follow-up duration was 6 months. The effectiveness of the two treatments was compared by assessing the symptoms of gastroesophageal reflux disease, 24-hour pH-impedancemetry, levels of anxiety, depression, and quality of life.

Results. At 1, 3, and 6 months, standard and experimental treatments had similar effects on heartburn and regurgitation symptoms. At the same time, by the sixth month of treatment, in the group of correction of eating behavior, personal anxiety was significantly lower, the quality of life according to the vitality scale of and the role-emotional scale was higher; 24-hour pH-impedancemetry revealed a lower total number of gastroesophageal refluxes (GERs), acid GERs, proximal acid GERs, less % of the time with pH <4.

Conclusion. The study demonstrated the benefit of lifestyle modification over traditional PPI therapy in overweight or obese patients with NERD. Eating behavior modification and weight loss are similar to PPI therapy in terms of influencing the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (heartburn and regurgitation), while improving upper gastrointestinal motility, reducing the number of distal and proximal acid GERs.

Keywords: overweight, obesity, gastroesophageal reflux disease (GERD), non-erosive reflux disease (NERD), 24-hour pH-impedancemetry, proton pump inhibitors, omeprazole, diet therapy, weight loss

For citations: Tikhonov S.V., Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Lischuk N.B. Lifestyle modification in patients with non-erosive reflux disease and overweight or obesity. *Farmateka*. 2022;29(2):42–49. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.2.42-49

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — самое частое заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,2]. В западных странах распространенность ГЭРБ находится на уровне 8,8–33,1%, в Российской Федерации — 11,3–23,6% населения [3, 4]. Основные нозологические формы ГЭРБ — это неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) и эрозивный эзофагит (ЭЭ). Последний составляет примерно 30% случаев, тогда как большинство больных (около 70%) страдают НЭРБ, т.е. имеют беспокоящие симптомы в отсутствие повреждения дистального отдела пищевода [5, 6]. В эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что две основные формы ГЭРБ существуют независимо друг от друга, однако при длительном наблюдении трансформация НЭРБ в ЭЭ возможна в 25% случаев [7–9].

НЭРБ не оказывает негативно-го влияния на продолжительность жизни пациента, однако остается значимой проблемой для современной медицины с учетом высокой распространенности, трудности диагностики (необходимость проведения в ряде случаев дополнительных исследований — манометрии, суточной рН-импедансометрии пищевода), значимого ухудшения качества жизни, неудовлетворительной эффективности кислотосупрессивной терапии и высокой частоты рецидивов [10–13].

К основным факторам риска, способствующим развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), относят возраст >50 лет, индекс

массы тела (ИМТ) >30 кг/м², курение, недостаточную физическую активность, прием некоторых лекарственных препаратов, оказывающих ингибирующее влияние на тонус нижнего пищеводного сфинктера (блокаторы кальциевых каналов, β-адреномиметики, метилксантины) [14]. В многочисленных исследованиях продемонстрирован рост распространенности ГЭРБ на фоне пандемии ожирения. Риск развития НЭРБ, ЭЭ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода прямо пропорционален ИМТ и окружности талии (ОТ) [15–23].

По данным ВОЗ, в мире в 2020 г. более 1,9 млрд взрослого населения имели избыточный вес, более 650 млн страдали ожирением [24]. В РФ ожирение встречается у 29,7% россиян [25]. В работе К.Л. Kim et al. продемонстрировано, что пациенты с НЭРБ абдоминальное ожирение имеют чаще, чем здоровые индивидуумы, — 28,1 против 7,9% соответственно [26]. В международных и отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения указывается, что снижение веса на 5% способствует уменьшению симптоматики ассоциированных с ожирением заболеваний, в частности ГЭРБ [27]. В исследовании HUNT-3 с участием 44 997 пациентов продемонстрировано, что снижение веса сопровождается редукцией симптоматики у пациентов с ГЭРБ, уменьшением времени экспозиции кислотного болюса в пищеводе с 5,6–8,0 до 3,7–5,5% времени в течение суток [28]. В проспективном когортном исследовании с участием 332 пациентов с

ожирением и ГЭРБ М. Singh et al. продемонстрировали, что редукция веса на 13 кг способствовала достоверному снижению интенсивности симптомов рефлюксной болезни у 81% больных [29].

Цель исследования: сравнить эффективность изменения образа жизни (диетотерапия, интенсификация физической активности) и классической терапии ИПП для пациентов с НЭРБ, имеющих избыточный вес или ожирение.

Методы

В рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 30 пациентов, 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин среднего возраста (51,5 [45; 62] год) с НЭРБ и избыточным весом (ИМТ >25 кг/м²) или ожирением (ИМТ >30 кг/м²). В исследование не включались пациенты с заболеваниями, способными оказывать значимое влияние на течение ГЭРБ (желчно-каменная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и другие нозологии).

Участники исследования методом таблиц случайных чисел были рандомизированы в 2 группы: группа контроля — 15 пациентов, группа вмешательства — 15. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Дизайн исследования представлен в *табл. 1*.

В рамках первого визита всем пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при наличии ЭЭ пациенты в исследование не включались.

Таблица 1. Дизайн исследования

Визит 1	Оценка жалоб, анамнеза; физикальный осмотр, психометрическое тестирование, ЭГДС, суточная рН-импедансометрия	
Визит 2	Рандомизация	
	Группа контроля: 15 пациентов	Группа вмешательства: 15 пациентов
Инициальная терапия	Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	Омепразол 10 мг 1 раз в сутки Коррекция пищевого поведения
Визит 3 (1 месяц)	Сбор жалоб, физикальный осмотр, психометрическое тестирование, суточная рН-импедансометрия	
Поддерживающая терапия	Омепразол 10 мг 1 раз в сутки	Коррекция пищевого поведения
Визит 4 (3 месяца)	Оценка жалоб, физикальный осмотр, психометрическое тестирование	
Поддерживающая терапия	Омепразол 10 мг 1 раз в сутки	Коррекция пищевого поведения
Визит 5 (6 месяцев)	Оценка жалоб, физикальный осмотр, психометрическое тестирование, суточная рН-импедансометрия	

Выраженность и частота изжоги и регургитации оценивались в баллах:

- частота изжоги, регургитации: 0 баллов – отсутствие жалобы; 1 – менее 1 раза в неделю; 2 – 1 раз в неделю; 3 – 2 раза в неделю и более; 4 – ежедневно; 5 баллов – несколько раз в день;
- интенсивность изжоги, регургитации: 0 баллов – отсутствие жалобы; 1 – слабая; 2 – средней интенсивности; 3 – интенсивная; 4 балла – крайне интенсивная жалоба.

Функциональная активность пищевода, желудка и 12-перстной кишки оценивалась в процессе проведения суточной рН-импедансометрии аппаратом импедансоацидомонитором ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ». Правильность постановки рН-импедансометрического зонда (дистальный пищеводного датчика на 5 см выше уровня диафрагмы) определялась при проведении рентгенологического исследования.

Всем пациентам в динамике осуществлялось экспериментально-психологическое обследование с помощью опросников Бека (уровень депрессии), Спилбергера–Ханина (уровень реактивной и личностной тревожности) и SF-36 (качество жизни).

Опросник Бека содержит 21 вопрос: утверждение о проявлениях депрессии, для которых имеется 4 варианта ответа [30]. При заполнении опросника Бека пациенты набрали в среднем 11 (10; 14) баллов. Депрессия определялась у 8 (26,66%) пациентов: легкая депрессия – у 2 (6,66%), умеренная у 6 (20%).

Опросник Спилбергера–Ханина оценивает реактивную тревожность (состояние в данный момент) и личностную тревожность (тревожность, как устойчивая характеристика личности) [31]. По результатам тестирова-

ния опросником Спилбергера–Ханина реактивная тревожность у участников исследования составила в среднем 35 (22; 46) баллов (умеренная тревожность), личностная тревожность – 44 (35; 48) баллов (умеренная тревожность). Низкая реактивная тревожность (<30 баллов) определялась у 14 (46,66%), умеренная реактивная тревожность (31–44 баллов) у 7 (23,33%), выраженная реактивная тревожность (>45 баллов) у 9 (30%) пациентов. Низкая личностная тревожность (<30 баллов) определялась у 3 (10%), умеренная личностная тревожность (31–44 балла) у 13 (43,33%) пациентов, выраженная личностная тревожность (>45 баллов) выявлялась у 14 (46,66%) пациентов.

Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, оценивающих физический (4 шкалы) и психический (4 шкалы) компоненты здоровья [32]. При заполнении опросника SF-36 пациенты в среднем набрали следующее количество баллов: шкала физического функционирования (PF) – 90 (80; 100); шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), – 75 (75; 75); шкала интенсивности боли (BP) – 84 (64; 90); шкала общего состояния здоровья (GH) – 57 (45; 72); шкала жизненной активности (VT) – 65 (50; 80); шкала социального функционирования (SF) – 75 (63; 100); шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), – 66,6 (33,3; 100); шкала психического здоровья (MH) – 72 (60; 80) балла.

Пациенты группы вмешательства участвовали в программе по снижению веса, включившую интенсификацию физической активности и диетотерапию. Программа по снижению веса

базировалась на Российских национальных рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ожирения [33]. Привычная для пациента калорийность суточного рациона ограничивалась на 30% и составила в среднем 1500 ккал в сутки. Пища принималась пациентами 3–4 раза в день, рацион был сбалансирован по макронутриентам (жиры – 20–40%, белки – 15–25%, углеводы – 35–65%). У участников исследования интенсифицировалась физическая активность (не менее 150 минут интенсивной физической нагрузки или не менее 300 минут аэробной физической нагрузки средней интенсивности, равномерно распределенной в течение недели). Пациенты группы контроля в соответствии с графиком визитов посещали исследовательский центр. Пациенты группы вмешательства посещали исследовательский центр каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев, каждые 4 недели с четвертого по шестой месяц исследования (оценка приверженности диетотерапии и изменению физической активности).

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программы Statistica 10.0. С учетом особенностей распределения большинства изучаемых признаков в процессе их статистической обработки применялись методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me (LQ; HQ), где Me – медиана, LQ – нижний квартиль (отсекает от совокупности ¼ часть показателей с минимальными значениями), HQ – верхний квартиль (отсекает от совокупности ¼ часть показателей с максимальными значениями). Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии

Таблица 2. Результаты суточной рН-импедансометрии верхних отделов ЖКТ на момент включения пациентов в исследование

Показатели	Me	LQ	HQ
Гастроэзофагеальные рефлюксы (общее количество)	79	69	88
Кислые гастроэзофагеальные рефлюксы (количество)	38	24	42
Слабокислые гастроэзофагеальные рефлюксы (количество)	37	29	47
Слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы (количество)	8	1	19
Проксимальные гастроэзофагеальные рефлюксы (общее количество)	29	21	40
Проксимальные кислые гастроэзофагеальные рефлюксы (количество)	12	9	20
Проксимальные слабокислые гастроэзофагеальные рефлюксы (количество)	11	7	15
Проксимальные слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы (количество)	1	0	8
Самый длительный гастроэзофагеальный рефлюкс (минуты)	6,6	4	10,5
Кислое время в пищеводе (%)	5,4	5,3	5,9
Слабокислое время в пищеводе (%)	1,1	0,8	1,8
Слабощелочное время в пищеводе (%)	0,44	0	0,6

Примечание. Me — медиана, LQ — нижний, HQ — верхний квартиль

значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие 30 пациентов, 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин среднего возраста (51,5 [45; 62] год) с НЭРБ. 19 (63,33%) пациентов было моложе 60 лет, 11 (36,66%) старше 60 лет; 21 (70%) пациент не курил, 9 (30%) курили на постоянной основе.

Средний ИМТ участников исследования равнялся 28,77 (27,55; 32,24) кг/м²; ОТ — 96,5 (85; 104) см; процент жировой массы, определяемый при проведении импедансометрии организма, составил 29,0 (25; 34)%. Избыточный вес (ИМТ — 25–29,9 кг/м²) имели 17 (56,66%) пациентов, 13 (43,44%) страдали ожирением (ИМТ >30 кг/м²).

Абдоминальное ожирение (ОТ >80 см у женщин, >94 см у мужчин) выявлено у 27 (90%) участников исследования — 10 (33,3%) мужчин и 17 (56,6%) женщин.

Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы выявлены у 8 (26,66%) пациентов.

Длительность существования ГЭРБ у пациентов в среднем составила

3 (2; 4) года. Выраженность и частота основных жалоб на момент включения пациентов в исследования: частота изжоги — 2,0 (1; 3); интенсивность — 4,0 (3; 4); частота регургитации — 3,0 (3; 4); интенсивность — 1,0 (1; 2) баллов. Внепищеводные проявления ГЭРБ (рефлюкс-ассоциированный кашель, фарингит, ларингит) имелись у 10 (33,3%) пациентов.

Всем 30 участникам исследования проведена суточная рН-импедансометрия верхних отделов ЖКТ. Результаты суточного рН-импедансометрического исследования представлены в табл. 2.

Сравнение групп контроля и вмешательства после месячной терапии

На момент начала исследования группы между собой не различались. После 4-недельной терапии между группами появились достоверные статистические различия по количеству слабощелочных ГЭР, качеству жизни по шкалам SF и RE опросника SF-36. Отличия представлены в табл. 3.

Сравнение групп контроля и вмешательства после 3-месячной терапии

Через 3 месяца терапии группы контроля и вмешательства достоверно различались только по интенсивности

изжоги и количеству баллов по шкале RE опросника SF-36. Показатели были лучше в группе контроля (табл. 4).

Сравнение групп контроля и вмешательства после 6-месячной терапии

К 5-му визиту группы контроля и вмешательства достоверно различались по ОТ, частоте регургитации, уровню личностной тревожности и депрессии, количеству баллов по шкалам VT и RE опросника SF-36, а также по общему количеству ГЭР, количеству кислых ГЭР, проксимальных кислых ГЭР, % с рН <4 в дистальном отделе пищевода (табл. 5).

Достоверность изменения показателей на протяжении 6 месяцев в группах стандартной и экспериментальной терапии сравнивалась при помощи непараметрического статистического теста ANOVA Фризмана. У пациентов группы вмешательства отмечено достоверное уменьшение ОТ и ИМТ за время участия в исследовании; при этом у пациентов группы контроля за 6 месяцев имело место достоверное увеличение ИМТ. Динамика частоты регургитации в группах вмешательства и контроля на протяжении 6 месяцев представлена на рис. 1; динамика общего количества ГЭР — на

Таблица 3. Различия между группами контроля и вмешательства после 4-недельной терапии

Показатели	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Шкала SF опросника SF-36	75 (75; 100)	75 (50; 75)	0,037
Шкала RE опросника SF-36	100 (66; 100)	66 (33; 66,6)	0,003
ГЭР слабощелочные	3 (2; 14)	0 (0; 8)	0,045

Таблица 4. Различия между группами контроля и вмешательства после 3-месячной терапии

Показатели	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Интенсивность изжоги (баллы)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,045
Шкала RE опросника SF-36 (баллы)	66 (66; 100)	66 (33; 66)	0,016

Рис. 1. Динамика интенсивности регургитации в группах контроля и вмешательства в течение 6 месяцев

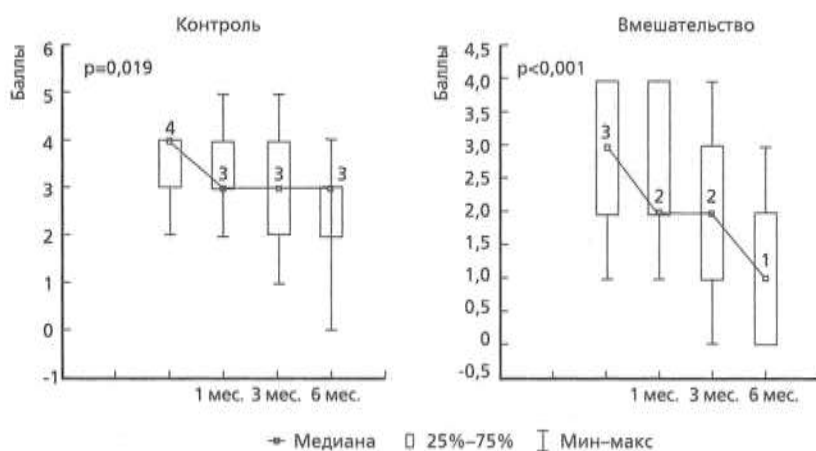


Рис. 2. Динамика общего количества ГЭР в группах контроля и вмешательства в течение 6 месяцев

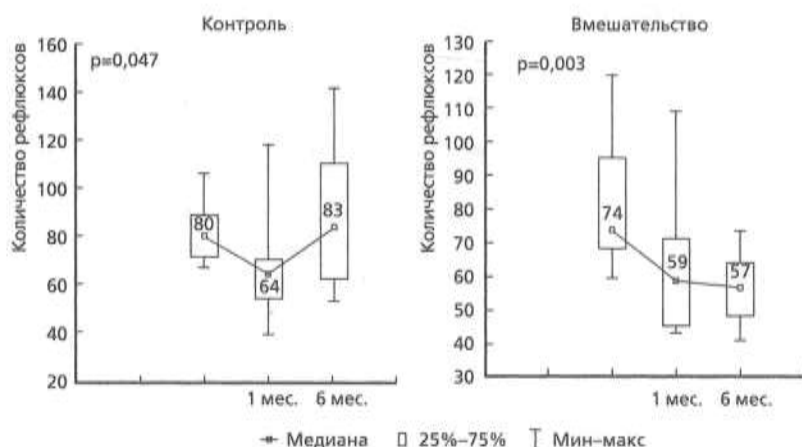


рис. 2; динамика кислых ГЭР – на рис. 3; динамика % времени в пищеводе с рН <4 в течение суток – на рис. 4.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование свидетельствует: изменение образа жизни

имеет определенные преимущества перед стандартной кислотосупрессивной терапией пациентов с НЭРБ.

Четырехнедельная терапия оказывала достоверное позитивное влияние на симптомы изжоги и регургитации в группах вмешательства и контроля,

однако качество жизни по шкалам социального и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, у пациентов группы контроля через месяц лечения было выше.

Данный факт может объясняться тем, что мероприятия по изменению образа жизни служат стрессовым фактором, требуют определенных эмоциональных и физических затрат со стороны пациента, что может оказывать негативное влияние на качество жизни. При этом через месяц терапии в группе вмешательства выявлены позитивные изменения моторики верхних отделов ЖКТ – количество щелочных рефлюксов в группе вмешательства было достоверно ниже, чем в группе контроля. Данный факт можно объяснить тем, что на фоне нормализации пищевого рациона и снижения веса у пациентов отмечается улучшение кинетики желчи, снижение количества дуоденогастральных и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов.

Через 3 месяца группа контроля, продолжавшая получать омепразол 10 мг/сут., имела меньшую интенсивность изжоги и лучшее качество жизни по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием по сравнению с группой изменения образа жизни. Однако через 6 месяцев терапии на фоне достоверного снижения ИМТ и ОТ пациенты группы экспериментального лечения имели ряд преимуществ. В группе экспериментального лечения была достоверно ниже личностная тревожность, выше качество жизни по шкале витальности и шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. При проведении суточной рН-импедансометрии

Таблица 5. Различия между группами контроля и вмешательства после 6-месячной терапии

Показатели	Группа контроля	Группа вмешательства	p
ОТ (см)	92 (89; 101)	88 (81; 95)	0,037
Личностная тревога (баллы)	47 (45; 56)	34 (31; 41)	0,000
Шкала Бэка (баллы)	5 (3; 9)	10 (6; 14)	0,010
Витальность	45 (45; 60)	70 (50; 80)	0,016
Шкала RE опросника SF-36 (баллы)	33 (33; 100)	100 (100; 100)	0,001
ГЭР общее	83 (62; 109)	57 (48; 64)	0,001
ГЭР кислые	30 (14; 45)	16 (11; 23)	0,013
ГЭР проксимальные кислые	13 (9; 26)	7 (4; 11)	0,015
% с рН менее 4	3,8 (3,3; 5,5)	3,2 (3,1; 3,6)	0,009

выявлено меньшее общее количество ГЭР, кислых ГЭР, проксимальных кислых ГЭР, меньший % времени с рН менее 4. По всей видимости, на фоне структурирования питания и снижения веса у пациентов с НЭРБ возникают позитивные изменения моторики верхних отделов ЖКТ, что сопровождается улучшением качества жизни. Большая выраженность депрессии в группе вмешательства по сравнению с группой контроля к 6-му месяцу терапии может указывать на возникновение определенной психологической усталости от длительных диетических ограничений. При этом в соответствии с современными клиническими рекомендациями за периодом 6-месячного снижения веса должен следовать период его стабилизации [33].

Заключение

Проблеме коморбидности ГЭРБ и ожирения в настоящее время уделяется все больше внимания. Ожирение оказывает модифицирующее влияние на количество, продолжительность, компонентный состав ГЭР, обуславливает более тяжелое течение ГЭРБ, появление внепищеводной симптоматики и развития резистентности к классической кислотосупрессивной терапии ИПП.

В проведенном исследовании продемонстрировано, что нормализация структуры питания наряду со снижением массы тела обладает схожим с терапией ИПП влиянием на симптоматику ГЭРБ, при этом способствует более выраженной нормализации моторики верхних отделов ЖКТ: уменьшению количества кислых, проксимальных, слабощелочных ГЭР, % времени с рН <4 в пищеводе. Таким образом, изменение образа жизни пациентов с НЭРБ и избыточным весом имеет стратегическое влияние на течение НЭРБ. В дальнейших исследовани-

Рис. 3. Динамика кислых ГЭР в группах контроля и вмешательства в течение 6 месяцев

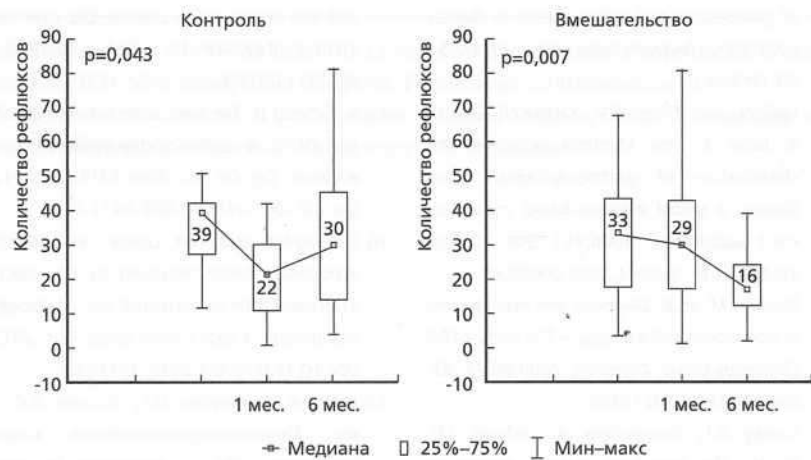
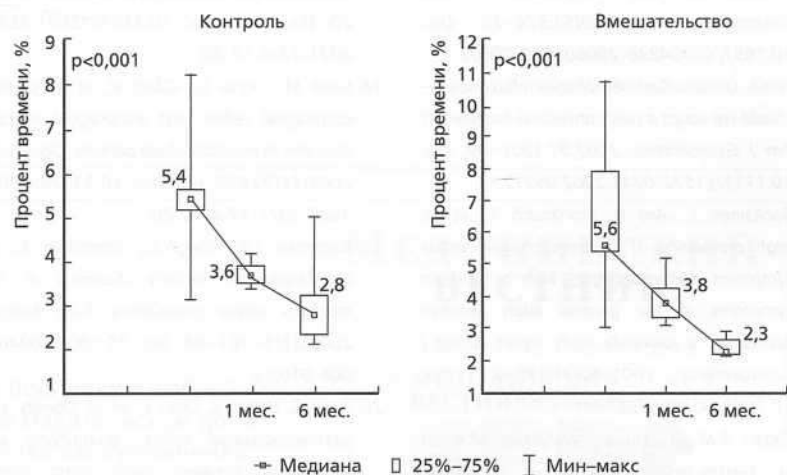


Рис. 4. Динамика показателя % времени в пищеводе с рН <4 в течение суток в группах контроля и вмешательства в течение 6 месяцев



ях при рассмотрении экономической целесообразности данного подхода целесообразна дополнительная оценка позитивного влияния снижения веса на течение ассоциированных с ожирением заболеваний — артериальной гипертензии, сахарного диабета, ате-

росклероза, неалкогольной жировой болезни печени и других нозологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–43.
2. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines

- for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–28. Doi: 10.1038/ajg.2012.444.
3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., et al. Update on the epidemiology of gastro-

- oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–80. Doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной

- рефлюксной болезни в России» («МЭГРЭ»). *Терапевтический архив*. 2011;1:5–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of the multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» («MEGRE»). *Tерапевтический архив*. 2011;1:5–50. (In Russ.).]
5. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Den, J. & Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
 6. Modlin I.M. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80:74–88. doi: 10.1159/000219365.
 7. Sontag S.J., Sonnenberg A., Schnell T.G. et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(5):398–404. Doi: 10.1097/00004836-200605000-00007.
 8. Agrawal A., Castell D. GERD is chronic but not progressive. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(5):374–75. Doi: 10.1097/00004836-200605000-00002.
 9. Fass R., Ofman J. Gastroesophageal reflux disease – should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1901–09. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05912.x.
 10. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T., et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(3):275–85. Doi: 10.1080/00365520510011579.
 11. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A. et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57:1354–59. Doi: 10.1136/gut.2007.145177.
 12. Лещук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;04:57–63. [Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Differentiated therapy of «non-acidic» forms of gastroesophageal reflux disease. *Tерапевтический архив*. 2017;04:57–63. (In Russ.).]
 13. Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В. и др. Мультицелевая терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит*. 2021;(6):8–13. [Tikhonov S.V., Simanenkov V.I., Bakulina N.V. Multitarget therapy in patients with GERD and obesity. *Медицинский алфавит*. 2021;(6):8–13. (In Russ.).]
 14. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43(12):940–45. Doi: 10.1016/j.dld.2011.07.014.
 15. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2307–12. Doi: 10.1007/s10620-008-0413-9.
 16. El-Serag H.B., Hashmi A., Garcia J., et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut*. 2013. Doi: 10.1136/gutjnl-2012-304189.
 17. Маев И.В., Бакулун И.Г., Бордин Д.С. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(4):12–20. [Maev I.V., Bakulin I.G., Bordin D.S. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12–20. (In Russ.).] Doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20.
 18. Suter M., Dorta G., Giusti V., et al. Gastroesophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14(7):959–66. Doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20.
 19. Koppman J.S., Poggi L., Szornstein S., et al. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg Endosc*. 2007;21(5):761–64. Doi: 10.1007/s00464-006-9102-y.
 20. Ayazi S., Hagen J., Chan L., et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(8):1440–47. Doi: 10.1007/s11605-009-0930-7.
 21. Kelesidis I., Kelesidis T., Mantzoros C.S. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94(9):1221–25. Doi: 10.1038/sj.bjc.6603051.
 22. Rubenstein J.H., Dahkemper A., Kao J.Y., et al. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1358–64. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01823.x.
 23. Kendall B.J., Macdonald G.A., Hayward N.K., et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57(4):448–54. Doi: 10.1136/gut.2007.131243.
 24. WHO (2020). Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
 25. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лещук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение. Кто виноват и что делать? *Медицинский алфавит*. 2017;27:5–11. [Simanenkov V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do? *Медицинский алфавит*. 2017;3(27):5–10. (In Russ.).]
 26. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne (Australia): National Health and Medical Research Council. 2013 Oct;202. (NHMRC, Australia, 2013).
 27. Kim K.J., Lee B.S. Central Obesity as a Risk Factor for Non-Erosive Reflux Disease. *Yonsei Med J*. 2017;58(4):743–748. Doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.743.
 28. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., et al. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):376–82. Doi: 10.1038/ajg.2012.466.
 29. Singh M., Lee J., Gupta N., et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(2):284–90. Doi: 10.1002/oby.20279.
 30. Richter P., Werner J., Heerlein A., et al. On the validity of the Beck Depression inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160–68. Doi: 10.1159/00006239.
 31. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп». 2007. 157–67 p. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. 2nd edition. Ed. by acad. RAMS Yu.L. Shevchenko. M.: CJSC OLMA Media Group. 2007. 157–67 p. (In Russ.).]
 32. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center Boston, Mass. 1993. URL: <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.
 33. Шляхта Е.В., Недогада С.В., Конради А.О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические реко-

мендации). Санкт-Петербург, 2017. 164 с.
[Shlyahto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O.
Diagnosis, treatment, prevention of obesity and

associated diseases (national clinical guidelines).
St. Peterburg, 2017. 164 p. (In Russ.). URL:
<https://scardio.ru/content/Guidelines/project/>

Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята в печать / Accepted: 18.02.2022

Автор для связи: Сергей Викторович Тихонов, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт Петербург, Россия; sergeyvt2702@gmail.com

Corresponding author: Sergey V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; sergeyvt2702@gmail.com

ORCID:

С.В. Тихонов, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Симаненков В.И., <https://orcid.org/0000-000219560070>

Бакулина Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Лищук Н.Б., <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

**Стоимость
подписки на 2022 год:**

1 200
рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: **8(495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**



16+ Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© В.В. Горбань, Э.В. Матвеева, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.50-55>

Перспективы сонографической трансабдоминальной диагностики коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на амбулаторном этапе

В.В. Горбань, Э.В. Матвеева

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Prospects for sonographic transabdominal diagnostics of comorbid gastroesophageal reflux disease at the outpatient stage

V.V. Gorban, E.V. Matveeva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Обоснование. Глобальное распространение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) диктует необходимость ее ранней диагностики доступными неинвазивными методиками, адаптированными к первичному этапу медико-санитарной помощи. Перспективным может стать модифицированный метод трансэндоскопической ультрасонографии, требующий разработки регламента и четких доказательных диагностических критериев.

Цель исследования: повышение эффективности амбулаторной диагностики коморбидной ГЭРБ за счет модификации трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) и определения сонографических критериев состояния пищевода-желудочного перехода (ПЖП).

Методы. В условиях Кубанского государственного медицинского университета амбулаторно обследованы 83 больных ГЭРБ (38 мужчин и 45 женщин), средний возраст — 38,3±6,6 года. Дизайн работы: исследование серии случаев. Всем пациентам были проведены антропометрия, модифицированное УЗИ пищевода и желудка с определением объема гастроэзофагеального (ГЭ) рефлюктата, эзофагогастродуоденоскопия.

Результаты. У больных ГЭРБ критерии, отражающие состояние ПЖП по данным УЗИ и эзофагоскопии, имели положительную корреляцию. Объем ГЭ рефлюктата при коморбидной ГЭРБ обнаружил прямую корреляцию со стадией ГЭРБ по данным эзофагоскопии и данным УЗИ пищевода, а также был статистически значимо ассоциирован с табакокурением, возрастом больных, дуоденогастральным рефлюксом и наличием эрозивного эзофагита.

Заключение. Практическая значимость неинвазивной трансабдоминальной УЗ методики заключается в ранней диагностике ГЭРБ с определением объема ГЭ рефлюктата, структурных изменений ПЖП и коморбидных состояний.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, эзофагоскопия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, объем гастроэзофагеального рефлюктата

Для цитирования: Горбань В.В., Матвеева Э.В. Перспективы сонографической трансабдоминальной диагностики коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на амбулаторном этапе. Фарматека. 2022;29(2):50–55. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.50-55

Background. The global spread of gastroesophageal reflux disease (GERD) necessitates its early diagnosis with available non-invasive techniques adapted to the primary stage of health care. A modified method of transendoscopic ultrasonography, which requires the development of regulations and clear evidence-based diagnostic criteria, may become promising.

Objective. Increasing the efficiency of outpatient diagnosis of comorbid GERD by modifying transabdominal ultrasound and determining sonographic criteria for the state of the esophagogastric junction (EGJ).

Methods. 83 patients with GERD (38 men and 45 women) with a mean age of 38.3±6.6 years were examined on an outpatient basis at the Kuban State Medical University. Study design: case series. All patients underwent anthropometry, modified ultrasound of the esophagus and stomach with determination of the volume of gastroesophageal (GE) refluctate, esophagogastroduodenoscopy.

Results. The ultrasound and esophagoscopy criteria reflecting the state of the EGJ had a positive correlation in patients with GERD. The volume of GE refluctate in comorbid GERD showed a direct correlation with the stage of GERD according to esophagoscopy and esophageal ultrasound, and was also statistically significantly associated with tobacco smoking, the patient age, duodenogastric reflux and the presence of erosive esophagitis.

Conclusion. The practical significance of the non-invasive transabdominal ultrasound technique involves the early diagnosis of GERD with the determination of the volume of GE refluctate, structural changes in the EGJ, and comorbid conditions.

Keywords: ultrasound examination, esophagoscopy, gastroesophageal reflux disease, volume of gastroesophageal refluctate

For citations: Gorban V.V., Matveeva E.V. Prospects for sonographic transabdominal diagnostics of comorbid gastroesophageal reflux disease at the outpatient stage. Farmateka. 2022;29(2):50–55. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.50-55

Введение

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

за последние годы приобретает глобальный характер и оказывает существенное влияние на качество жизни

пациентов и расходы на здравоохранение. До 40% населения развитых стран сообщают о симптомах со сто-

роны пищевода, у 10–20% симптомы появляются каждую неделю [4, 8]. Истинный уровень заболеваемости ГЭРБ еще более высок, т.к. значительная часть пациентов имеют коморбидные состояния [3, 12]. ГЭРБ, представленная эрозивной рефлюксной (ЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), наблюдаемой у большинства пациентов (до 70%), может проявляться как типичными клиническими жалобами, так и внепищеводными симптомами без видимых при эзофагоскопии поражений слизистой оболочки (СО) пищевода [3, 11]. Современная диагностика ГЭРБ предусматривает использование высокотехнологичных методов исследования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), регламентированных лионским консенсусом [9] и клиническими рекомендациями РГА [5]. Однако такие методики, как манометрия высокого разрешения, рН-импедансометрия, требуют наличия дорогостоящего оборудования, являются инвазивными и далекими от реального внедрения в общетерапевтическую практику. Исходя из современных требований к повышению качества оказания первичной медико-санитарной помощи населению, насущным является внедрение доступных, неинвазивных и необременительных для пациентов методов первичного обследования. Атрауматичность процедуры приобретает особое значение при исследовании пациента в острый период заболевания [11].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) полых органов ЖКТ, включая проекцию нижнего пищеводного сфинктера (НПС), до настоящего времени широко не используется в рутинной практике, несмотря на очевидные перспективы в диагностике заболеваний пищевода-желудочного перехода (ПЖП) [6, 16] и других отделов ЖКТ, включая нарушения моторики [1, 14]. Исходя из этого, актуальной задачей является модификация и внедрение в амбулаторную практику диагностических подходов к ГЭРБ, отражающих морфологические и функциональные изменения ПЖП на основе параметров усовершенствованной трансабдоминальной сонографии.

Цель работы: определение сонографических трансабдоминальных критериев состояния пищевода-желудочного перехода (ПЖП) у пациентов с коморбидной ГЭРБ для повышения полисиндромной диагностики на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Методы

Амбулаторно были обследованы 83 пациента с симптомами ГЭРБ (38 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст – $38,3 \pm 9,6$ года).

Критерии включения: наличие изжоги и/или кислой регургитации (1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев) и внепищеводных проявлений ГЭРБ (эпигастральная/загрудинная боль) [17], возраст от 18 до 60 лет включительно.

Критерии исключения: перенесенные хирургические вмешательства на органах ЖКТ, хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, онкологические заболевания, беременность, установленные токсические зависимости.

Исследование проводилось в рамках НИОКР кафедры поликлинической терапии с 2018 по 2021 г. в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ. От пациентов было получено письменное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных.

Всем пациентам проведено анкетирование с оценкой статуса табакокурения, токсических зависимостей (алкоголь), антропометрическое обследование с расчетом индекса массы тела по формуле $ИМТ = \text{масса тела в кг} / \text{рост в м}^2$. ИМТ выше $24,9 \text{ кг/м}^2$ расценивали как избыточную массу тела, $30,0–34,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение 1-й степени; $35,0–39,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение 2-й степени.

УЗИ ЖКТ проводилось при соблюдении принципа ALARA на сканере Samsung Medison HS70A с использованием мультислотных датчиков после соответствующей подготовки в два этапа. Первый этап исследования включал осмотр пищевода (на голод-

ный желудок) в проекции НПС с определением степени смыкания стенок пищевода и диаметра просвета (1), толщины стенок пищевода (2) и четкости дифференцировки стенки на слои (3), а также диаметра (4) и формы поперечного среза пищевода (5) на уровне пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД). Грыжу ПОД (ГПОД) предполагали при изменении формы поперечного среза пищевода по типу «симптома двустволки» и увеличения его диаметра более 17 мм. Кроме того, на первом этапе оценивалось наличие дуоденогастральной регургитации [6]. УЗ-признаками дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) считали неполное смыкание просвета привратника в фазу сокращения и дилатацию просвета в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны, антродуоденальное замедление пассажа содержимого, заброс экзогенного содержимого из просвета двенадцатиперстной кишки (ДПК) в желудок (волны антиперистальтики). Второй этап заключался в осмотре НПС и желудка через 10 минут после наполнения желудка 0,5 л кипяченой воды (время полувыведения из желудка и смыкания НПС) с количественным расчетом объема рефлюктата (7) по математической формуле из интерфейса УЗ-сканера:

$Vol = \frac{\pi}{6} \times b \times d$, где a – расстояние (высота) регургитирующей струи, b – длинная ось эллипса, d – короткая ось эллипса (определяется площадь сечения в зоне максимального расширения просвета пищевода) и ее площади в зоне максимального расширения просвета пищевода (рис. 1). Данные мультипараметрического УЗИ полых органов ЖКТ (табл. 1) сопоставляли с результатами эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и биопсии (по показаниям).

По данным эзофагоскопии определяли состояние СО пищевода: степень N – отсутствие изменений (0 баллов); степень M – минимальные изменения (0,5 баллов); степень A – не сливающиеся эрозии на одной или более складках СО < 5 мм (1 балл); B – не сливающиеся эрозии СО ≥ 5 мм на одной или более складках (2 балла); C – эрозии СО, занимающие суммарно $< 75\%$ окружности пищевода (3 балла);

Рис. 1. Подсчет объема рефлюктата путем измерения высоты регургитирующей струи и ее площади в зоне максимального расширения просвета пищевода



Источник: Матвеева Э.В., 2020.

D – эрозии СО, занимающие суммарно >75% окружности пищевода (4 балла) [17]. Рефлюкс-эзофагит (РЭ) А–D степеней мы отнесли к ЭРБ, а изменения СО пищевода N–M степеней – к НЭРБ. Диагноз ГПОД определялся как пролабирование СО желудка более чем на 2 см выше Z-линии и проксимальных краев складок СО желудка [10].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Statistica 10.0, «Stat Soft, Inc» и Wizard-Statistics (США). Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Непрерывные количественные данные были представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения (M(SD)) или в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (M±SEM). При нормальном распределении в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента с определением 95% доверительного интервала (p<0,05). Качественные дихотомиче-

ские и порядковые данные были представлены в виде частот (n – число объектов с одинаковым значением признака и долей [%]). Для оценки значимости статистических различий между качественными категориальными признаками использовали хи-квадрат критерий (χ^2). Проверка гипотез о равенстве групповых средних, медиан, дисперсий для количественных признаков проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

По нашим данным, среди 83 пациентов с ГЭРБ были 22 (26,5%) мужчины и 15 (18,1%) женщин с ЭРБ и 16 (19,3%) мужчин и 30 (36,1%) женщин с НЭРБ. Транснозологическая коморбидность ГЭРБ дополнялась избыточной массой тела у 39 (47,0%) пациентов, ожирением 1-й степени – у 13 (15,7%), ожирением 2-й степени – у 4 (4,8%), метаболической ассоциированной болезнью печени – у 25 (30,1%), ГПОД – у 18 (21,7%), язвенной болезнью ДПК – у 7 (8,4%).

При сравнении групп больных ЭРБ и НЭРБ оказалось, что они были сопоставимы по возрасту, частоте симптомов дневной и ночной изжоги, кислой регургитации, эпигастральной боли, наличию таких факторов риска, как табакокурение, употребление алкоголя, избыточная масса тела. Однако среди пациентов с ЭРБ по сравнению с НЭРБ чаще наблюдались субъективное ощущение постоянной изжоги (p=0,049) и ГПОД (p=0,017; табл. 2).

Выявленная при УЗИ фрагментация сигнала от стенки пищевода при сопоставлении с данными эзофагоскопии статистически значимо свидетельствовала о поверхностном (неэрозивном) повреждении пищевода, т.е. НЭРБ, а очаговые изменения (гиперэхогенные включения и/или утолщение стенки) о более глубоких структурных изменениях стенки пищевода, включая эрозии (1–2-я степени), т.е. ГЭРБ (ANOVA, p<0,001; корреляция Пирсона, p<0,001; критерий Краскела–Уоллиса, p<0,001; рис. 2). Эти данные подтверждают положение о том, что трансабдоминальная ультразвуковая эластография ПЖП позволяет диагностировать РЭ [16].

Однако с учетом прямой статистически значимой корреляции между степенью РЭ по данным эзофагоскопии и выраженностью морфологических изменений стенки пищевода по параметрическим и непараметрическим критериям (ANOVA, p<0,001; корреляция Пирсона, p<0,001, критерий Краскела–Уоллиса, p<0,001) представилось возможным сравнить взаимосвязь степени РЭ по данным каждого из этих исследований от объема ГЭ рефлюктата. Оказалось, что объем ГЭ рефлюктата по данным УЗИ обнаружил статистически значимую прямую корреляцию с выраженностью РЭ по данным ЭГДС. Так, при N-степени НЭРБ объем рефлюктата равнялся 10,8±4,6 мл, при РЭ 1-й степени – 17,5±8,4, а при РЭ 2-й степени – 24,4±11,7 мл. Иными словами, сонографически определяемый объем ГЭ рефлюктата при РЭ 2-й степени был статистически значимо больше, чем при РЭ 1-й степени (p=0,03) и M-степени НЭРБ (p=0,018). Этот факт подтверждался параме-

Таблица 1. Качественные и количественные нормативы УЗИ параметров пищеводно-желудочного перехода

Параметр	Отдел ЖКТ	
	Первый этап УЗИ	Норматив
1. Диаметр просвета	НПС	Полное смыкание стенок
2. Толщина стенки	Пищевод	≤ 4 мм
3. Дифференцировка стенки на слои	Пищевод	Четкость и отсутствие фрагментации эхосигнала
Диаметр поперечного среза пищевода	На уровне ПОД	≤ 17 мм^{1,2,7}
5. Форма поперечного среза пищевода	На уровне ПОД	Овальная ^{1,7,8}
6. Дуоденогастральная регургитация	Привратник	Отсутствие регургитации ⁷
Второй этап УЗИ		
7. Объем рефлюктата	НПС	Индивидуален
8. Толщина стенки	Желудок	Меньше 7 мм

трическими (корреляция Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,003$) и непараметрическими параметрами (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,003$; рис. 3).

Далее оказалось, что объем ГЭ рефлюктата по данным УЗИ также имел статистически значимую положительную корреляцию с выраженностью структурных изменений стенки пищевода по данным УЗИ. Объем рефлюктата при глубоком поражении пищевода по данным УЗИ равнялся $22,3 \pm 11,7$ мл, а при поверхностном поражении – $16,3 \pm 7,1$ мл ($p = 0,02$), что подтверждалось параметрическими (t-test, $p = 0,002$; корреляция Пирсона, $p = 0,002$) и непараметрическими методами (критерий Манна–Уитни, $p = 0,004$; рис. 4).

Нами была выявлена прямая зависимость объема ГЭ-рефлюктата от возраста больных: у 59 пациентов в возрасте 20–32 лет объем регургитации составил $22,8 \pm 1,6$ мл, у 24 пациентов в возрасте 32–58 лет – $13,3 \pm 0,7$ мл ($p < 0,001$). Ассоциация объема ГЭ рефлюктата и возраста больных подтверждалась коэффициентом корреляции Пирсона ($p = 0,017$; рис. 5). Увеличение объема рефлюктата при старении объяснимо снижением вторичной перистальтики, а при кислотном рефлюксе – снижением и первичной перистальтики, и контрактильности дистального отдела пищевода [13].

Наличие транссиндромной и трансназологической коморбидности у каждого пациента с ГЭРБ побуждает к определению объема ГЭ рефлюктата при наиболее частых видах синтропии (рис. 6). Было выявлено, что доля пациентов со статусом табакокурения в обеих группах ЭРБ и НЭРБ была

Рис. 2. Соответствие степени РЭ по данным эзофагоскопии и выраженности структурных изменений стенки пищевода по данным УЗИ (ANOVA, $p < 0,001$)

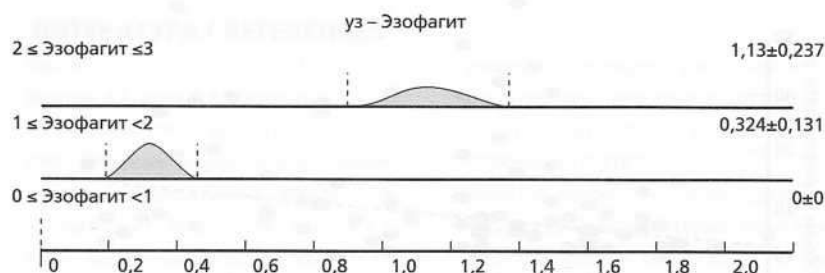


Рис. 3. Соответствие объема ГЭ рефлюктата по данным УЗИ и степени РЭ по данным эзофагоскопии (корреляция Пирсона, $p < 0,001$)

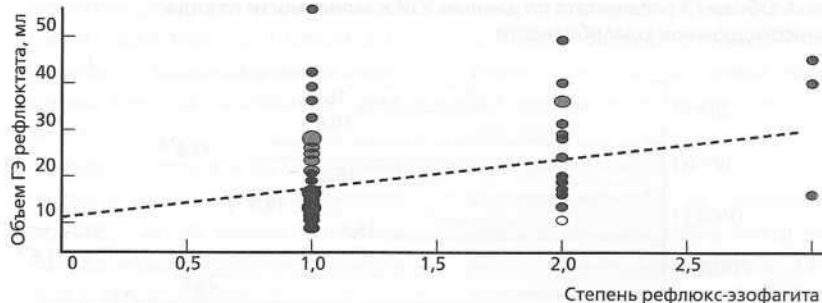
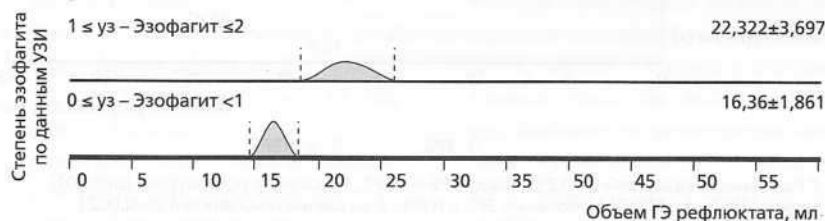


Рис. 4. Соответствие объема ГЭ рефлюктата и выраженности структурных изменений пищевода по данным УЗИ (t-test, $p = 0,002$)



примерно равной, но объем рефлюктата был статистически значимо выше у

пациентов с ЭРБ по сравнению с НЭРБ вне зависимости от статуса табакокурения.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с коморбидной ГЭРБ

Показатель	Больные НЭРБ n=46	Больные ЭРБ n=37	p	
Табакокурение (более 10 сигарет в день), %	37,5	39,0	0,39	
Употребление алкоголя (еженедельно), %	47,8	56,7	0,20	
Кислая регургитация, %	35,0	18,0	0,06	
Избыточная масса тела, %	69,6	68,7	0,92	
Эпигастральная боль, %	41,0	54,0	0,33	
Изжога, %	52,2	62,7	0,25	
Изжога, %	Дневная	21,7	18,1	0,61
	Ночная	52,2	36,1	0,14
	Постоянная	19,6	38,6	0,049
	Нет	6,5	7,2	0,88
ГПОД, %	13,0	35,0	0,02	
ДГР по данным ЭГДС (исходно определяется), %	39,0	41,0	0,90	

Рис. 5. Зависимость объема ГЭ рефлюктата от возраста (корреляция Пирсона, $r=0,017$)

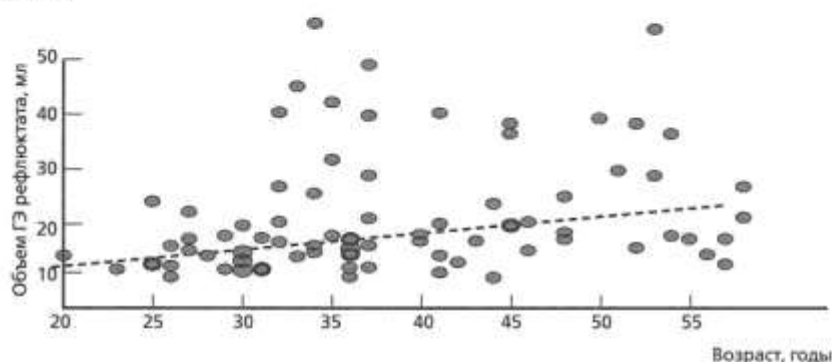
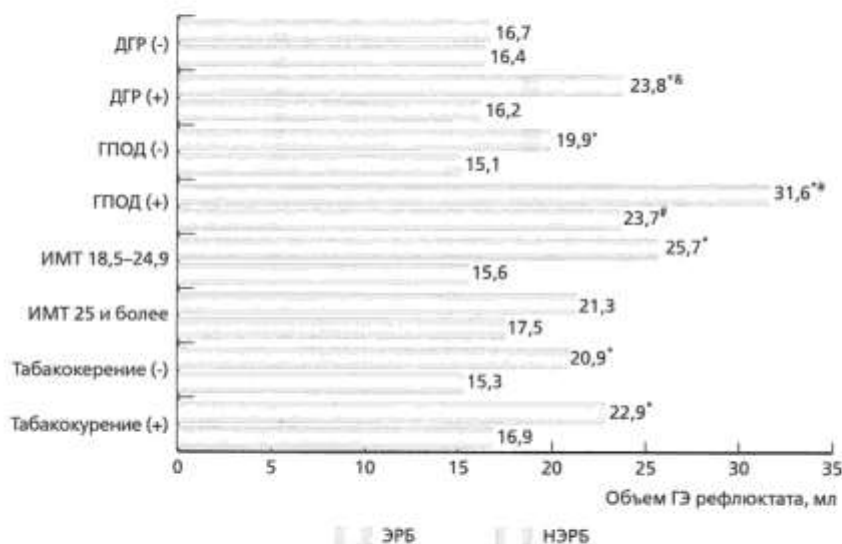


Рис. 6. Объем ГЭ рефлюктата по данным УЗИ в зависимости от вида транссиндромной коморбидности



* Различие показателей ($p<0,05$) между ЭРБ и НЭРБ; # различие показателей ($p<0,001$) между ГПОД(+) и ГПОД(-) у больных ЭРБ и НЭРБ; & различие показателей ($p=0,002$) между ДГР(+) и ДГР(-) у больных ЭРБ.

ния. Объем ГЭ рефлюктата у больных с нормальным ИМТ при ЭРБ статистически значимо был больше, чем при НЭРБ ($p=0,001$), а при избыточной массе тела у пациентов с ЭРБ и НЭРБ статистически не различался ($p=0,07$). Что касается осложненного течения ГЭРБ, то было доказано, что эхография позволяет диагностировать ГПОД и гастроэзофагеальный рефлюкс [15]. Но при этом не проводились определение и сопоставление наличия ГПОД и объема ГЭ рефлюктата. По нашим данным, эндоскопическая степень РЭ у больных ГПОД была значительно больше, чем у пациентов без ГПОД ($1,47\pm 0,29$ про-

тив $1,14\pm 0,14$ балла; t -test, $p=0,035$; Манн–Уитни, $p=0,024$). Наличие ГПОД по сравнению с ее отсутствием сопровождалось увеличенным объемом рефлюктата у пациентов как с НЭРБ ($23,7\pm 9,2$ против $15,1\pm 6,7$ мл, $p<0,001$), так и с ЭРБ ($31,6\pm 13,2$ против $19,9\pm 10,6$ мл, $p<0,001$). При этом объем рефлюктата у больных ЭРБ был статистически значимо больше как при наличии ГПОД ($p=0,002$), так и в ее отсутствие ($p=0,032$). Дуоденогастральный рефлюкс по данным ЭГДС исходно регистрировался в обеих группах (с ЭРБ и с НЭРБ) с одинаковой частотой. Однако при УЗИ с водной нагрузкой у паци-

ентов с эрозивным эзофагитом и ДГР объем ГЭ регургитации был значительно больше исходного ($p=0,03$) и статистически значимо превышал объем ГЭ рефлюктата у больных без ДГР ($p=0,002$; рис. 6).

Обсуждение

Таким образом, модифицированная сонографическая комплексная оценка таких параметров, как диаметр просвета и форма поперечного среза пищевода, толщина стенки и дифференцировка стенки пищевода на слои, объем ГЭ рефлюктата (кислого или некислого) и дуоденогастральная регургитация, обеспечивает выявление диагностических критериев, связанных со стадией ГЭРБ и выраженностью функциональных и структурных изменений ПЖП (таких, как ГПОД). Общедоступная ультразвуковая неинвазивная трансабдоминальная методика исследования ПЖП с набором предлагаемых параметров, не имея противопоказаний и ограничений по кратности применения и лучевой нагрузки, способствует проведению ранней диагностики и своевременной терапии ГЭРБ у коморбидных больных и повысит качество оказания первичной медико-санитарной помощи.

Выводы

1. Среди больных ГЭРБ преобладали пациенты с НЭРБ, в группе пациентов с ЭРБ было больше мужчин, чем женщин.
2. Критерии, отражающие состояние ПЖП по данным УЗИ и эзофагоскопии, имели положительную корреляцию.
3. Объем ГЭ рефлюктата обнаружил прямую корреляцию со степенью РЭ по данным эзофагоскопии и с морфологическими изменениями пищевода по данным УЗИ.
4. При коморбидной ГЭРБ объем ГЭ рефлюктата статистически значимо ассоциирован с табакокурением, возрастом больных, наличием ЭРБ и ДГР.

Дальнейшие исследования, направленные на стандартизацию УЗ-методики с уточнением диагностических критериев, позволят максимально полно реализовать широкие возможности трансабдоминальной

ультрасонографии в диагностике ГЭРБ у коморбидных больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бертольд Блок. УЗИ внутренних органов. Пер. с нем. Под общ. ред. проф. А.В. Зубарева. М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Bertold Block. *Ultrasound of internal organs*. Translated from German. Under the general editorship of prof. A.V. Zubarev. Moscow: Medpress Inform, 2018.]
2. Бурков С.Г. Диагностическая ценность трансабдоминальной ультрасонографии в выявлении скользящих грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Sonoace International (русская версия)*. [Burkov S.G. *Diagnostic value of transabdominal ultrasonography in identifying sliding hernia of the esophageal hole of the diaphragm*. SONOACE INTERNATIONAL, 1996;1:11–14.]
3. Горбань В.В., Корочанская Н.В., Горбань Е.В. Патофизиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни коморбидной с заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(6):15–21. [Gorban V.V., Korochanskaya N.V., Gorban E.V. *Pathophysiological aspects of gastroesophageal reflux disease comorbide with diseases of the upper gastrointestinal tract*. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;166(6):15–21. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-15-21. (In Russ.)]
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. *Treatment of Helicobacter Pylori infection: mainstream and innovations*. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(4):4–21. Doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21. (In Russ.)]
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Рекомендации РГА по диагностике и лечению ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Torukhmanov A.S., et al. *Recommendation of the RGA on the diagnosis and treatment of GERB*. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70–97. Doi:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (In Russ.)]
6. Лемешко З.А., Османова З.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Lemeshko Z.A., Osmanova Z.M. *Ultrasonic diagnostics of stomach diseases: Guide*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. (In Russ.)]
7. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. *Практическая медицина*, 2016. С. 287–88. [Pimanov S.I. *Ultrasound diagnostics in Gastroenterology/Practical medicine*, 2016. С. 287–88. (In Russ.)]
8. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
9. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67:1351–62. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
10. Johnson D.A., Younes Z., Hogan W.J. Endoscopic assessment of hiatal hernia repair. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:650–59. Doi: 10.1067/mge.2000.109711.
11. Kahrilas P., Yadlapati R., Roman S. Emerging dilemmas in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: 2017;6(F1000 Faculty Rev):1748. Doi: 10.12688/f1000research.11918.1.
12. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767–76. Doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.015.
13. Kawami N., Iwakiri K., Sano H., et al. Effects of aging and acid reflux on esophageal motility. *Digestion*. 2015;91(3):181–86. Doi: 10.1159/000367650.
14. Kucharzik T., Wittig B.M., Helwig U., et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535–42. Doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.040.
15. Madi-Szabo L., Kocsis G. Examination of gastroesophageal reflux by transabdominal ultrasound: can a slow, trickling form of reflux be responsible for reflux esophagitis? *Can J Gastroenterol*. 2010;14(7):588–92. Doi: 10.1155/2000/690605.
16. Suhara H., Hirooka Y., Kawashima H., et al. Transabdominal ultrasound elastography of the esophagogastric junction predicts reflux esophagitis. *J Med Ultrasonics*. 2019;46:99–104. Doi: 10.1007/s10396-018-0890-1.
17. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–1920. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

Поступила / Received: 06.07.2021

Принята в печать / Accepted: 10.08.2021

Автор для связи: Виталий Васильевич Горбань, д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии с курсом ОВП (СМ) ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; gorbannv@mail.ru; eLibrary SPIN: 6305–6187

Corresponding author: Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Outpatient Therapy with a course of General Practice (Family Medicine) FATPRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; gorbannv@mail.ru; eLibrary SPIN: 6305-6187

ORCID:

В.В. Горбань, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Э.В. Матвеева, <https://orcid.org/0000-0002-1585-8814>

© М.В. Чеботарева, К.А. Никольская, Э.Р. Валитова, Д.С. Бордин, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.56-62>

Современные принципы диагностики и лечения ГЭРБ. Каково место альгинатов?

М.В. Чеботарева^{1,2}, К.А. Никольская^{1,2}, Э.Р. Валитова¹, Д.С. Бордин^{1,3,4}

¹ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Москва, Россия

³ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Modern principles of diagnosis and treatment of GERD. What is the place of alginates?

M.V. Chebotareva^{1,2}, K.A. Nikolskaya^{1,2}, E.R. Valitova¹, D.S. Bordin^{1,3,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ Tver State Medical University, Tver, Russia

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из распространенных заболеваний, частота выявления которого возрастает. Диагностика основывается на клинической оценке симптомов и ответа на антирефлюксную терапию; выявлении повреждений слизистой оболочки пищевода при эндоскопии и патологии по данным рефлюкс-мониторинга. Критерии постановки диагноза в последние годы пересмотрены и стали более строгими. В качестве наиболее эффективного класса препаратов для лечения ГЭРБ рекомендованы ингибиторы протонной помпы. При этом сохраняет актуальность вопрос назначения лекарств, способных быстро купировать симптомы болезни, повышать эффективность терапии и качество жизни пациентов. Накопленные научные данные и длительный опыт применения позволяют не только рассматривать альгинаты (препарат с физическим антирефлюксным механизмом действия) в качестве средства скорой помощи при изжоге и для длительной монотерапии или в комбинации с ИПП, но и учитывать их эффективность в качестве диагностического критерия заболевания. Представлен обзор ключевых консенсусных документов по диагностике и лечению ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, альгинаты

Для цитирования: Чеботарева М.В., Никольская К.А., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Современные принципы диагностики и лечения ГЭРБ. Каково место альгинатов? Фарматека. 2022;29(2):56–62. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.56-62

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the common diseases with increasing incidence. Diagnosis is based on clinical evaluation of symptoms and response to antireflux therapy; detection of damage to the mucous membrane of the esophagus during endoscopy and pathological changes according to reflux monitoring. In recent years, the criteria for making a diagnosis have been revised and become more stringent. Proton pump inhibitors are recommended as the most effective class of drugs for the treatment of GERD. At the same time, the issue of prescribing drugs that can quickly stop the symptoms of the disease, improve the effectiveness of therapy and the quality of life of patients remains relevant. The accumulated scientific data and long-term experience of use allows to consider alginates, drugs with a physical antireflux mechanism of action, not only as an rescue medications for heartburn and for long-term monotherapy or in combination with PPIs, but also to take into account their effectiveness as a diagnostic criterion for the disease. A review of key consensus documents on the diagnosis and treatment of GERD is presented.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, proton pump inhibitors, alginates

For citations: Chebotareva M.V., Nikolskaya K.A., Valitova E.R., Bordin D.S. Modern principles of diagnosis and treatment of GERD. What is the place of alginates? Farmateka. 2022;29(2):56–62. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.56-62

Введение

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) рассматривается как широко распространенное и имеющее тенденцию к росту заболевание, значимо снижающее качество жизни больных. Ее распространенность оценивается в широких пределах – от 8 до 33% в мире, 18–46% в России [1, 2]. По данным недавно опубликованного мета-анализа, глобальная распространенность

ГЭРБ составила 13,98% и сильно различалась в зависимости от региона (от 12,88% в Латинской Америке и Карибском бассейне до 19,55% в Северной Америке) и страны (от 4,16% в Китае до 22,40% в Турции). Распространенность ГЭРБ в России превышает среднюю [3]. В этом мета-анализе процитированы два российских эпидемиологических исследования – Московское, показавшее распространенность ГЭРБ 23,6% [4], и

«МЭГРЕ», проведенное в 6 городах России и выявившее эпидемиологические критерии заболевания у 13,3% (11,3–14,3%) респондентов [5]. В европейских странах 20% взрослого населения испытывают симптомы, вызывающие беспокойство по крайней мере 1 раз в неделю, а в странах Азии эта цифра значительно ниже и составляет 5% [6].

Ключевым документом, определившим принципы диагностики и

лечения ГЭРБ на многие годы, явился Монреальский консенсус, классифицировавший ГЭРБ по синдромам: пищеводный, характеризующийся симптомами (классический рефлюксный синдром и синдром боли в грудной клетке) или осложнениями (рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), и внепищеводный [7]. Внепищеводные проявления ГЭРБ включают ларингит, бронхиальную астму и эрозии зубной эмали, а также кашель рефлюксной природы. Было доказано, что все вышеуказанные клинические симптомы имеют связь с рефлюксом. Однако в случае предъявления жалоб на кашель в 75% случаев изжога и/или регургитация могут отсутствовать, что значительно усложняет дифференциальную диагностику [8]. X. Li et al. провели исследование, в которое были включены пациенты с ГЭРБ с симптомами кашля и без него. Больные с кашлем имели более высокие баллы симптомов рефлюкса, более длительное воздействие кислоты, более высокие значения индекса De Meester и более частые эпизоды рефлюкса, рефлюкс проксимальной степени, определяемый импедансом, и более высокий процент сильнокислого рефлюкса, чем пациенты в группе ГЭРБ без кашля (все $p < 0,05$). По результатам исследования было выявлено, что у пациентов с кашлем в 54% случаев рефлюкс был кислотным, в 36,5% – слабокислым и некислотным в 9,5% случаев. Также в 74,6% случаев дистальный рефлюкс способствовал развитию кашля, и в 40,4% случаев он был слабокислым [9]. Связь легочного фиброза, синусита, фарингита и отита с ГЭРБ только предполагается.

Диагностика ГЭРБ

Монреальский консенсус предложил три подхода к установлению диагноза ГЭРБ. Первый из них клинический, в соответствии с которым диагноз может быть выставлен только на основании характерных симптомов, вызывающих беспокойство пациента (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным). Второй – при выявлении изменения со стороны слизистой оболочки

пищевода (по данным эндоскопического, гистологического или электронномикроскопического исследований биоптата слизистой оболочки пищевода). Наконец, третий – на основании инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка (например, мониторинг рН пищевода) при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений.

Опубликованный в 2018 г. Лионский консенсус отметил, что в клинической практике диагноз ГЭРБ устанавливается эмпирически на основании оценки симптомов и ответа на лечение. Показания к проведению дополнительных исследований появляются при неэффективности терапии, неопределенности диагноза и осложнениях, лечении (или профилактике) осложнений ГЭРБ. Эксперты подчеркнули значение клинических проявлений для диагностики ГЭРБ, но диагностическая ценность учета симптомов даже у опытных гастроэнтерологов имеет чувствительность 70% и специфичность 67% по сравнению с объективными доказательствами ГЭРБ по результатам рН-импедансометрии или эндоскопии пищевода. Было особо отмечено, что позитивный ответ на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) не приравнивается к диагнозу ГЭРБ. У пациентов с изжогой тест с ИПП имеет чувствительность 71% и специфичность 44% по сравнению с данными рН-метрии или эндоскопии пищевода [10]. При атипичных симптомах (боль в грудной клетке, хронический кашель, ларингит и т.д.) показатели ответа на прием ИПП намного ниже, чем при изжоге, что уменьшает возможности этого подхода к диагностике. Таким образом, клинической оценки, данных анкетирования и ответа на антисекреторную терапию недостаточно для постановки окончательного диагноза ГЭРБ в отдельности, но они имеют значение для определения необходимости дальнейшего исследования [11].

В отличие от Монреальского консенсуса, эксперты Лионского перестали рассматривать в качестве доказательства ГЭРБ наличие эзофагита степени А и В по классификации LA, поскольку такие эрозии в дистальном

отделе пищевода могут иметь нерефлюксную природу. Это не препятствует назначению лечения ИПП, однако пациентам, которых рассматривают в качестве кандидатов для антирефлюксных операций, требуется проведение рефлюкс-мониторинга для подтверждения диагноза ГЭРБ.

Убедительным доказательством рефлюксной болезни были признаны тяжелый эрозивный эзофагит (степени С и D по классификации LA), длинный сегмент пищевода Барретта или пептические стриктуры. Отметим, что исследование, проведенное в России среди больных ГЭРБ, обратившихся к гастроэнтерологам, свидетельствует о том, что такие эндоскопические проявления выявляются не часто: рефлюкс-эзофагит С по LA был отмечен у 6%, рефлюкс-эзофагит D – у 2%, пищевод Барретта – у 3%, стриктуры пищевода – у 1% [12]. Следовательно, эндоскопия важна, но далеко не во всех случаях дает решающие доказательства диагноза ГЭРБ.

Другим решающим доказательством диагноза является выявление патологического рефлюкса по данным рефлюкс-мониторинга. При этом его критерии были пересмотрены Лионским консенсусом: время воздействия кислоты в дистальном отделе пищевода (АЕТ) было увеличено до 6% и более (ранее было >4,2%) [13]. Было подтверждено диагностическое значение выявления связи рефлюкса с симптомами при рефлюкс-мониторинге.

Отсутствие патологии при эндоскопии позволяет исключить ГЭРБ, если при рН-импеданс-мониторинге вне приема ИПП выявлен физиологический рефлюкс: зарегистрирован дистальный АЕТ <4% и <40 эпизодов рефлюкса. В соответствии с Лионским консенсусом в ситуациях, когда эндоскопия и рН- или рН-импеданс-мониторинг не позволяют сделать окончательный вывод, достоверность диагноза ГЭРБ могут повысить дополнительные данные, полученные при биопсии (гистопатологические показатели, расширенные межклеточные пространства), оценке двигательной активности пищевода (гипотензия нижнего пищеводного сфинктера, грыжа пищеводного отвер-

ствия диафрагмы и сниженная подвижность тела пищевода при манометрии высокого разрешения) и новые показатели импеданса (базовый импеданс, пострефлюксный индекс перистальтических волн, индуцированных глотанием). Однако диагноз ГЭРБ не может быть основан только на этих результатах. Будущие стратегии лечения ГЭРБ будут основаны на определении индивидуальных фенотипов пациентов с учетом уровня воздействия рефлюкса, механизма рефлюкса, эффективности клиренса пищевода, особенностей анатомии пищеводно-желудочного перехода и психометрических показателей, определяющих симптоматические проявления [9].

Принципы лечения ГЭРБ

В январе 2022 г. опубликована новая редакция Клинических рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) по диагностике и лечению ГЭРБ [14]. **Ингибиторы протонной помпы.** Пациентам с классическими симптомами ГЭРБ, такими как изжога и регургитация, у которых нет тревожных симптомов, рекомендована 8-недельная эмпирическая терапия ИПП 1 раз в день перед едой. Если симптомы стойко купированы, следует попытаться прекратить прием ИПП. Эндоскопия в качестве первого исследования рекомендована пациентам с дисфагией или другими тревожными симптомами (потеря массы тела и желудочно-кишечное кровотечение), а также пациентам с множественными факторами риска развития пищевода Барретта. Больным, у которых при эндоскопии выявлены рефлюкс-эзофагит степени С или D по LA или длинный сегмент пищевода Барретта, рефлюкс-мониторинг вне терапии исключительно в качестве диагностического теста, подтверждающего ГЭРБ, не рекомендован. Больным ГЭРБ, у которых нет эрозивного эзофагита или пищевода Барретта и у которых с помощью терапии ИПП симптомы купированы, следует попытаться прекратить их прием. Больным ГЭРБ, которым требуется поддерживающая терапия ИПП, их следует назначать в минимальной дозе, которая эффективно контролирует симпто-

мы ГЭРБ и способствует заживлению рефлюкс-эзофагита. Пациентам с эзофагитом степени С или D рекомендуется поддерживающая терапия ИПП на неопределенный срок или антирефлюксная операция. Важно отметить, что ACG не рекомендует прокинетики любого типа для лечения ГЭРБ, если нет объективных доказательств гастропареза [14].

Таким образом, основными препаратами лечения ГЭРБ являются ИПП, на фоне приема которых достигаются эффективный контроль симптомов и эпителизация эрозий слизистой оболочки пищевода. Вместе с тем в первые дни приема ИПП могут сохраняться симптомы, успешно устраняемые антацидами и альгинатами [15].

Альгинаты. Было показано, что при приеме альгинатов облегчение симптомов наступает быстро [16]. Их активными компонентами являются альгинат натрия (получаемый из стебля *Laminaria hyperborea*), бикарбонат натрия и карбонат кальция. Структура блока G альгината при контакте с кислотой образует вязкий гель низкой плотности, являющийся основой для формирования прочного, объемного, плавучего альгинатного «плота» [17]. Благодаря этому альгинаты обладают скорее физическим механизмом антирефлюксного действия, а не химическим [18, 19]. Их особенностью является создание механического защитного барьера в желудке, способного предотвращать как гастроэзофагеальный, так и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, что является несомненным преимуществом альгинатов.

Известно, что, несмотря на прием ИПП, у 40% пациентов с неэрозивной формой рефлюксной болезни (НЭРБ) сохраняются симптомы, 10–15% больных эрозивным эзофагитом не удается достигнуть ремиссии за 8 недель терапии [20]. Более того, у пациентов с внепищеводными проявлениями ответ на терапию значительно ниже по сравнению с типичными симптомами ГЭРБ [21]. Причины сохранения симптомов разнообразны, в т.ч. низкая эффективность ИПП в устранении слабых или слабощелочных рефлюксов [6]. В связи с этим одной из актуаль-

ных проблем является рефрактерная ГЭРБ.

Наиболее признанным определением рефрактерной ГЭРБ является сохранение изжоги и/или регургитации, несмотря на прием ИПП в двойной дозе в течение 8 недель [22]. Существует несколько причин персистенции симптомов [23]. В ряде случаев, несмотря на терапию ИПП, сохраняется и вызывает симптомы аномальный кислотный рефлюкс. Другой значимой причиной является гиперчувствительность пищевода к рефлюксу – состояния, при котором ИПП нормализуют воздействие кислоты на пищевод, тем не менее эпизоды «физиологического» рефлюкса (кислого или не кислого) тесно связаны с симптомами и вызывают их. Следующая группа причин – симптомы не связаны с ГЭРБ, а вызваны иными заболеваниями пищевода (например, эозинофильный эзофагит и ахалазия) или не пищевода (например, гастропарез, руминация и заболевания сердца). Наконец, симптомы могут носить функциональный характер, т.е. не связаны с ГЭРБ или другими идентифицируемыми гистопатологическими, подвижными или структурными аномалиями [14].

Комбинация ИПП и альгината. В качестве первого шага в лечении рефрактерной ГЭРБ рекомендуется оптимизировать терапию ИПП [14] – увеличить дозу препарата или заменить его на другой ИПП [24]. Следует учитывать, что на удвоенные дозы ИПП отвечают лишь около 60–70% больных, использование высоких доз ИПП потенциально ассоциированы с рядом побочных эффектов [25]. Одним из вариантов повышения эффективности терапии является комбинация ИПП и альгината, у которых не выявлено фармакокинетического взаимодействия [26]. По нашим данным, использование комбинации ИПП с альгинатом обеспечивает быстрый клинический эффект в первые дни терапии по сравнению с монотерапией ИПП [27].

С. Reimer et al. провели многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое 7-дневное двойное слепое исследование динамики симптомов рефлюкса у пациентов с персистирующими симптомами, несмотря

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® — единственный алгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований алгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Гевискон® Двойное Действие в течение 3-х минут образует в желудке защитный барьер, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса.³



Дополнение терапии ИПП 1 раз в день препаратом Гевискон® Двойное Действие привело к существенному снижению частоты симптомов ГЭРБ и ЛФР у пациентов с ЛФР.⁴



* Среди препаратов группы А02А «Антациды, прокинетики, препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике». По данным ООО «КАЙХОВИМА Солоникс», декабрь 2019 года

1 По данным с официального сайта ГРББ <http://grbb.ru> (дата посещения: 26.04.2020).

2 Д.А. Лемкин, Е.П. Рязан, С.Мурган, Д.Н. Мил, Г.В. Фомин, Е.Френк, К.А.Ишайев, Д.Д.Лавин. Алгинатная терапия — эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ. Вестник педиатрии, том 30, выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-7.

3 Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь (Минск) от 14.09.2015.

4 Д.И. Трухан, Н.А. Чусова, О.В. Дюкина. Влияние симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на факторы сердечно-сосудистой патологии.

Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные.
Показания к применению: Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10–20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохранятся, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; острая недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности: В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезнью с образованием кальций-оксалатных камней. Препараты, содержащие в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможны симптомы эффективности препарата у пациентов с повышенной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемию, состояние жесткого ридовата, молочнокисло-щелочной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению РУ: ЛП-001587; ЛП-001624. **Фармакоэкономическая группа:** средство лечения рефлюкс-эзофагита. ООО «Рекитт-Бенклер Хэлскаер» Россия, 115114, Москва, Шолоховая наб., 7 этаж 3. Дата выхода рекламы март 2021 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт-Бенклер Хэлскаер» не рассчитывает на персональную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

на прием ИПП 1 раз в сутки. Были рандомизированы 136 пациентов, которые в дополнение к ИПП 1 раз в сутки получали Гевискон Адванс (в России носит название Гевискон Форте) 10 мл 4 раза в сутки или плацебо. Больше снижение выраженности симптомов (по опроснику HRDQ) наблюдалось в группе Гевискон Адванс, чем для плацебо ($p=0,03$). Наблюдалось снижение среднего числа ночей с симптомами, более выраженное в группе Гевискон Адванс ($p<0,01$). Таким образом, добавление альгината обеспечивает дополнительное снижение тяжести симптомов, сохраняющихся, несмотря на лечение ИПП [28].

Как правило, прием альгинатов рекомендован для облегчения симптомов по требованию у пациентов без эзофагита [14, 29]. Было показано, что Гевискон может устранять или смещать «кислотный карман», рассматриваемый в качестве патогенетической основы ГЭРБ [30]. Следовательно, альгинатно-антацидная композиция является адекватной таргетной постпрандиальной терапией при ГЭРБ [31].

Монотерапии альгинатами при НЭРБ. Исследования продемонстрировали эффективность монотерапии альгинатами при НЭРБ. В исследовании ВИА АПИА было отмечено, что к 7-му дню лечения Гевисконом изжога была стойко купирована у 48,6% больных, регургитация – у 64,6%. К 14-му дню приема альгината наблюдался прирост эффективности лечения: изжога была устранена у 84,2%, регургитация – у 88,5% больных [32].

S.T. Chiu et al. провели 4-недельное двойное слепое параллельное исследование, в ходе которого 195 больных НЭРБ были рандомизированы в одну из двух групп лечения: суспензия альгината натрия по 20 мл 3 раза в сутки и омепразол по 20 мг/сут. Первичной конечной точкой эффективности был

процент пациентов, достигших адекватного облегчения изжоги или регургитации на 28-й день, оцениваемый по дневнику пациента. Эффективность альгината натрия не отличалась от омепразола (53,3 против 50,5%; $p=0,175$). Вторичные конечные точки эффективности включали процент пациентов, достигших адекватного облегчения изжоги или регургитации, изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла опросника рефлюксной болезни на 14-й и 28-й день по сравнению с исходным уровнем и общую удовлетворенность пациентов. Все вторичные конечные точки эффективности были сопоставимыми между двумя группами. Частота побочных эффектов была относительно низкой, и между двумя группами не было различий (5,4 против 5,5% для альгината натрия по сравнению с омепразолом). В этом исследовании не было отмечено серьезных побочных эффектов. Авторы сделали вывод, согласно которому альгинат натрия столь же эффективен, как и омепразол, для облегчения симптомов у пациентов с НЭРБ [33].

ИПП и альгинаты для купирования ларингофрингеального рефлюкса. N. Pizzorni et al. провели исследование, в котором сравнили прием альгинатов и ИПП (омепразол) пациентами с ларингофрингеальным рефлюксом. В результате были получены данные об одинаковой эффективности приема ИПП и альгинатов для купирования ларингофрингеального рефлюкса [34].

Проведенные исследования позволили рекомендовать альгинатный тест (оценку эффективности однократного приема 20 мл суспензии альгината при изжоге) для диагностики ГЭРБ [35]. При быстром облегчении изжоги Гевисконом высока вероятность диагноза ГЭРБ (чувствительность – 96,7%, специфичность – 87,7%).

При сохранении изжоги необходимо инструментальное обследование больного [36]. Подобные данные получены О.А. Денисовой и М.А. Ливзан [37]. Альгинатный тест вошел в рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России [15].

Альгинаты при беременности. Изжога является частым симптомом в период беременности. Основные ее причины – снижение давления нижнего пищеводного сфинктера на фоне повышения уровня прогестерона, повышение внутрибрюшного давления при росте плода и при задержке кишечного транзита [38]. Альгинаты не имеют системных эффектов, что делает их безопасным вариантом лечения ГЭРБ во время беременности и в период кормления грудью [39]. Российская гастроэнтерологическая ассоциация и Научное общество гастроэнтерологов России рекомендуют прием альгинатов для облегчения изжоги беременным и кормящим женщинам [29, 15].

Заключение

Таким образом, альгинаты рекомендованы для быстрого купирования симптомов ГЭРБ в режиме «по требованию». Получены убедительные доказательства их эффективности при курсовом лечении ГЭРБ как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ИПП. Альгинаты эффективны в отношении всех типов рефлюкса вне зависимости от pH. Оценка эффективности альгинатов (альгинатный тест) может быть использована в качестве диагностического критерия ГЭРБ. Альгинаты служат препаратом выбора для лечения изжоги беременных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mann R., Gajendran M., Perisetti A., et al. Advanced Endoscopic Imaging and Interventions in GERD: An Update and Future Directions. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:728696. Doi: 10.3389/fmed.2021.728696.
2. Колодзейский Я.А., Шилико В.И., Карпович О.А.

и др. Суточная многоканальная РН-импедансометрия пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клинические случаи). *Гепатология и гастроэнтерология* 2021;2:197–204. [Kolodzeyski Ya.A., Shishko V.I., Karpovich O.A.

Daily multichannel pH-impedancemetry of the esophagus in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (clinical cases). *Gepatologiya i gastroenterologiya* 2021;2:197–204. (In Russ.)]. Doi: 10.25298/2616-5546-2021-5-2-197-204.

3. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. Doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
4. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis. Esophagus.* 2016;29(2):159–65. Doi: 10.1111/dote.12310.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). *Терапевтический архив.* 2011;1:45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of the Multicentre Study “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (“MEGRE”). *Terapevticheskii arkhiv.* 2011;1:45–50. (In Russ.)].
6. Young A., Kumar M.A., Thota N. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(4):223–30. Doi: 10.3949/ccjm.87a.19114.
7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20; quiz 1943. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
8. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. Doi: 10.3390/jcm9082559.
9. Li X., Lin S., Wang Z., et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(12):e13707. Doi: 10.1111/nmo.13707.
10. Dent J., Vakil N., Jones R., Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010;59(6):714–21. Doi: 10.1136/gut.2009.200063.
11. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–62. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
12. Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Драпкина О.М. и др. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практики. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):15–22. [Bakulin I.G., Bordin D.S., Drapkina O.M. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease in real clinical practice. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):15–22. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2019.8.190581.
13. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. *Методические рекомендации.* М., 2013. 28 с. [Bordin D.S., Yanova O.B., Valitova E.R. Methodology and clinical significance of impedance-pH-monitoring. *Guidelines.* М., 2013. 28 p. (In Russ.)].
14. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27. Doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
15. Лазебник Л.Б., Каченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;02(138):3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. et al. VI national recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreements). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017;02(138):3–21. (In Russ.)].
16. Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;4:83–91. [Bordin D.S., Masharova A.A., Firsova L.D. Evaluation of the rate of onset of action and relief of heartburn with a single dose of alginates in patients with GERD. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2009;4:83–91. (In Russ.)].
17. Hampson F.C., Farndale A., Strugala V., et al. Alginate rafts and their characterisation. *Int J Pharm.* 2005;294(1–2):137–47. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.01.036.
18. Bor S., Kalkan I.H., Çelebi A., et al. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(Suppl. 2):109–36. Doi: 10.5152/tjg.2019.19677.
19. Moayedi S., Yadegar A., Balalaie S., et al. Sugar Codes Conjugated Alginate: An Innovative Platform to Make a Strategic Breakthrough in Simultaneous Prophylaxis of GERD and *Helicobacter pylori* Infection. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2405–12. Doi: 10.2147/DDDT.S255611.
20. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:119–34. Doi: 10.2147/CEG.S121056.
21. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., et al. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):453–81. Doi: 10.5056/jnm21077.
22. Yadlapati R., Vaezi M.F., Vela M.F., et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):980–86. Doi: 10.1038/s41395-018-0045-4.
23. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M., et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med. (Lausanne).* 2021;8:765061. Doi: 10.3389/fmed.2021.765061.
24. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы. *Терапевтический архив.* 2012;2:16–21. [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. et al. Factors affecting the effectiveness of GERD treatment with proton pump inhibitors. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;2:16–21. (In Russ.)].
25. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;9:3–8. [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Long-term therapy with proton pump inhibitors: a balance of benefits and risks. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2010;9:3–8. (In Russ.)].
26. Manabe N., Haruma K., Ito M., et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus.* 2012;25(5):373–80. Doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x.
27. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;5:39–45. [Bordin D.S., Yanova O.B., Berezina O.I., Treiman E.V. Advantages of the combination of alginate and PPI in the elimination of heartburn and regurgitation in the first days of therapy for gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii.* 2015;5:39–45. (In Russ.)].
28. Reimer C., Lødrup A.B., Smith G., et al. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):899–909. Doi: 10.1111/

- apt.13567.
29. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and development of gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. Doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
30. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;2:76–81. [Bordin D.S. «Acid pocket» as a pathogenetic basis and therapeutic target in gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;2:76–81. (In Russ.)].
31. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A., et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial ‘acid pocket’ in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):59–66. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x.
32. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;6:70–6. [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Restoring the quality of life by eliminating and preventing heartburn with alginate: results of the multicenter study «VIA APIA». *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;6:70–6. (In Russ.)].
33. Chiu C.T., Hsu C.M., Wang C.C., et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1054–64. Doi: 10.1111/apt.12482.
34. Pizzorni N., Ambrogi F., Eplite A., et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;1–10. Doi: 10.1007/s00405-021-07219-0.
35. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;12:102–7. [Bordin D.S., Masharova A.A., Drozdov V.N. Diagnostic value of the alginate test in gastroesophageal reflux disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;12:102–7. (In Russ.)].
36. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C., et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1325(1):23–39.
37. Денисова О.А., Ливзан М.А. Возможности использования альгинатного теста в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):67–70. [Denisova O.A., Livzan M.A. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):67–70. (In Russ.)].
38. Dağlı Ü., Kalkan İ.H. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl. 1):S53–56. Doi: 10.5152/tjg.2017.14.
39. Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В. и др. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(1):12–8. [Bordin D.S., Valitova E.R., Embutnieks Yu.V. Alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(1):12–8. (In Russ.)]. Doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-12-18.

Поступила / Received: 14.01.2022

Принята в печать / Accepted: 18.02.2022

Автор для связи: Дмитрий Станиславович Бордин, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва), профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; d.bordin@mknc.ru

Corresponding author: Dmitry S. Bordin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State Medical University; Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department (Moscow), Professor, Department of Outpatient Therapy and Family Medicine, FPGЕ, Tver State Medical University, Tver, Russia; d.bordin@mknc.ru

ORCID / Scopus Author ID:

М.В. Чеботарева, <https://orcid.org/0000-0002-0175-4328>

К.А. Никольская, <https://orcid.org/0000-0002-1477-888X>; Scopus Author ID: 57191748544

Э.Р. Валитова, <https://orcid.org/0000-0002-65567505>; Scopus Author ID: 6506391349

Д.С. Бордин, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>; Scopus Author ID: 6602087114; ResearcherID: M-4708-2017

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.63-68>

Что может скрываться под маской гепатита неуточненной этиологии: клиническое наблюдение и литературный обзор

Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, Г.В. Беляев, Т.Ю. Хайменова, С.Г. Хомерики
 Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

What can be hidden under the mask of unspecified hepatitis: a clinical observation and a literature review

E.V. Vinnitskaya, Yu.G. Sandler, G.V. Belyaev, T.Yu. Khaimenova, S.G. Khomeriki
 A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Обоснование. Саркоидоз – это иммуновоспалительное мультисистемное заболевание, этиология которого неизвестна. При саркоидозе наиболее часто поражаются легкие; печень при системном процессе является третьим наиболее часто поражаемым органом. Изолированное поражение печени встречается редко. Диагноз саркоидоза печени (СП) сложен, большинство случаев поражения печени при саркоидозе клинически бессимптомны, крайне редко у пациентов развиваются желтуха, хронический холестаз, портальная гипертензия (ПГ) без цирротической трансформации. В таком случае диагностика СП зависит от гистологической оценки.

Описание клинического случая. Мы представляем клиническое наблюдение СП, осложненного нецирротической ПГ. Сообщений о ПГ, осложняющей СП, немного. Важным аспектом, на который хотелось бы обратить внимание, – это сложный патогенез саркоидоза, наличие нецирротической ПГ у больного СП без цирроза и по мере прогрессирования фиброза возможность повышения давления в системе воротной вены, когда ПГ будет носить смешанный характер.

Заключение. Цель публикации нашего клинического наблюдения: привлечь внимание практических врачей, гастроэнтерологов к проблеме недопустимости существования диагноза «гепатит неуточненной этиологии», необходимости верификации диагноза всеми возможными методами уже при первом обращении пациента.

Ключевые слова: саркоидоз печени, портальная гипертензия, гепатит неуточненной этиологии

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Беляев Г.В., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г. Что может скрываться под маской гепатита неуточненной этиологии: клиническое наблюдение и литературный обзор. Фарматека. 2022;29(2):63–68. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.63-68

Background. Sarcoidosis is an immunoinflammatory multisystem disease of unknown etiology. In sarcoidosis, the lungs are most commonly affected, while the liver is the third most commonly affected organ in a systemic process. Isolated liver damage is rare. The diagnosis of hepatic sarcoidosis (HS) is difficult, most cases of liver damage in sarcoidosis are clinically asymptomatic, extremely rarely patients develop icterus, chronic cholestasis, portal hypertension (PH) without cirrhotic transformation. In this case, the diagnosis of HS depends on the histological evaluation.

Description of the clinical case. We present a clinical case of HS complicated by non-cirrhotic PH. There are not many reports of PH complicating HS. An important aspect that attracts attention is the complex pathogenesis of sarcoidosis, the presence of non-cirrhotic PH in a patient with HS without cirrhosis, and as fibrosis progresses, the possibility of increasing pressure in the portal vein system, so PH will be mixed etiology.

Conclusion. The purpose of the publication of our clinical observation is drawing the attention of practitioners, gastroenterologists to the problem of the inadmissibility of the existence of a diagnosis of «unspecified hepatitis», the need to verify the diagnosis by all possible methods already at the first visit of the patient.

Keywords: hepatic sarcoidosis, portal hypertension, unspecified hepatitis

For citations: Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Belyaev G.V., Khaimenova T.Yu., Khomeriki S.G. What can be hidden under the mask of unspecified hepatitis: a clinical observation and a literature review. Farmateka. 2022;29(2):63–68. (in Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.63-68

Введение

Саркоидоз – хроническое идиопатическое иммуновоспалительное мультисистемное заболевание, характеризующееся образованием гранулем без казеозного некроза в пораженных органах [1, 2].

Диагноз саркоидоза до настоящего времени не стандартизирован, основывается на трех основных критериях: соответствующая клиническая картина, наличие гранулематозного воспаления без некротизирующего казеоза в одном или нескольких органах и

исключение альтернативных причин гранулематозного заболевания [3].

Саркоидоз встречается во всем мире, и его распространенность колеблется в пределах от 2 до 60 на 100 тыс. человек, поражает людей всех возрастов независимо от расы или этнической

принадлежности с максимальной заболеваемостью в возрасте 20–39 лет [1].

В России, в частности в Москве, распространенность саркоидоза составляет 2,85 на 100 тыс. и колеблется в пределах от 1,8 до 8,2 на 100 тыс. (соотношение мужчин и женщин – 1:2,8) [4]. Наиболее часто при саркоидозе поражаются лимфатические узлы (98%), за которыми по частоте следуют легкие (90%) [5, 6].

Вовлечение других органов наблюдается почти у 50% больных легочным саркоидозом. Тем не менее отсутствие легочного поражения встречается только в 5–9% случаев саркоидоза [7–9]. Саркоидоз печени (СП) описан и задокументирован у 50–80% пациентов с системным поражением [6, 10].

Этиология саркоидоза не известна, патогенез до конца не изучен. Предполагается взаимодействие различных факторов, которые включают генетическую предрасположенность, влияние окружающей среды и иммунный ответ индивида [11].

В качестве эпигенетического воздействия факторов окружающей среды рассматриваются неорганические частицы, инсектициды, частицы почвы, пыльца растений и др. [12].

Некоторые исследования идентифицировали микробные агенты как потенциальный триггерный фактор, вызывающий иммунный ответ при саркоидозе [13, 14].

Исследуются аутоиммунные механизмы патогенеза саркоидоза [15]. Считается, что антигены могут инициировать т.н. петлю иммунной обратной связи [16]. Из-за длительной персистенции антигена макрофаги подвергаются эпителиоидной дифференцировке, лимфоциты постоянно мигрируют в центр, таким образом образуются гранулемы [17]. Образование гранулем является одним из наиболее важных доказательств аутоиммунного воспаления. Саркоидные гранулемы представляют собой упорядоченные, структурированные массы, состоящие из макрофагов и их производных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток и Т-клеток. Активируясь макрофаги стимулируют пролиферацию фибробластов и коллагена, кульминацией

которой является прогрессирующий фиброз [18].

Изолированные случаи внелегочного саркоидоза по-прежнему остаются редким явлением (около 10% случаев) [9]. Поражения печени и селезенки составляют около 80% системного саркоидоза, характеризуются чаще всего бессимптомным течением, не диагностируются и проходят под маской «гепатит неуточненной этиологии» [19]. Изолированное поражение печени встречается редко [20].

Клиническое наблюдение

В качестве иллюстрации представим собственное клиническое наблюдение – историю болезни пациента с изолированным поражением печени при саркоидозе.

Больной К. 34 лет поступил в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова 27.10.2021 с жалобами на незначительный дискомфорт в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что до марта 2021 г. вел здоровый образ жизни, алкоголь не употреблял, к врачам не обращался, лекарственных препаратов не принимал. Наследственный анамнез не отягощен, работа не связана с профессиональными вредностями. Во время прохождения диспансерного осмотра выявлено повышение уровня АЛТ 184 ЕД/л, АСТ 86, общего билирубина 26,4, ГГТП 527, щелочной фосфатазы 460 ЕД/л. Маркеры вирусных гепатитов В и С, антитела к ВИЧ, антитела к *Treponema pallidum* не обнаружены.

Диагностирован хронический гепатит неуточненной этиологии, назначено лечение – адеметионин 1200 мг/сут.

При повторном осмотре в июле 2021 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения синдрома цитолиза (АЛТ – 139, АСТ – 53 ЕД/л) и холестаза (ГГТП – 360, щелочная фосфатаза – 371 ЕД/л). В тот же период выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, выявившая признаки портальной гипертензии (ПГ): расширение воротной вены до 19 мм, селезеночной вены до 15 мм. Отмечались гепатомегалия (199×29×195 мм) и спленомегалия

(132×78×65 мм). При ЭГДС: варикозно-расширенных вен пищевода не выявлено. В связи с наличием признаков ПГ заподозрена трансформация в цирроз печени (ЦП), и пациент был направлен на госпитализацию в МКНЦ им. А.С. Логинова.

При поступлении в отделение заболеваний печени: состояние удовлетворительное. Питание умеренное. Кожные покровы обычной окраски, склеры субъиктеричны. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту, проводится во все отделы. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. Артериальное давление – 120 и 80 мм.рт.ст. Печень увеличена, выступает на 2 см из-под края реберной дуги, край закруглен, плотноэластической консистенции, безболезненный. Селезенку пальпировать не удается.

Изменения в биохимическом анализе крови: АЛТ – 110,7, АСТ – 60,4 ЕД/л, общий билирубин – 36,3 мкмоль/л, ГГТП – 102,6, щелочная фосфатаза – 217,4 ЕД/л, альбумин – 43 г/л. Коагулограмма: МНО – 0,9; протромбин – 89%. В клиническом анализе крови признаки латентной тромбоцитопении (тромбоциты – 142×103/л).

Наличие признаков ПГ (спленомегалия, расширение воротной и селезеночной вен), проявления гиперспленизма (латентная тромбоцитопения) могли быть рассмотрены в пользу ЦП. Однако выраженная ПГ не соответствовала сохранной функции печени, требовалось исключение внепеченочной формы ПГ. По-прежнему оставалась неизвестной этиология заболевания печени. Поскольку в клинической картине доминировали синдромы холестаза и цитолиза, проводился дифференциальный диагноз с аутоиммунными заболеваниями печени: определение антинуклеарного фактора (Нер-2) и других аутоантител, электрофоретическое разделение белков сыворотки крови, IgG и IgM, проведение магниторезонансной холангиопанкреатографии (МГ-ХПГ) для исключения поражения крупных протоков. Данные исследования показали отрицательный результат.

Для определения стадии фиброза печени проведена фиброэластометрия печени. Эластичность печени составила 10,6 кПа, что соответствует фиброзу тяжелой степени, F3 по METAVIR. Данных за стеатоз при стеатометрии печени не получено (S-0, 199 дБ/м²). В итоге имеющиеся данные не исключали формирования ЦП у пациента с хроническим гепатитом, причина развития которого оставалась неизвестной.

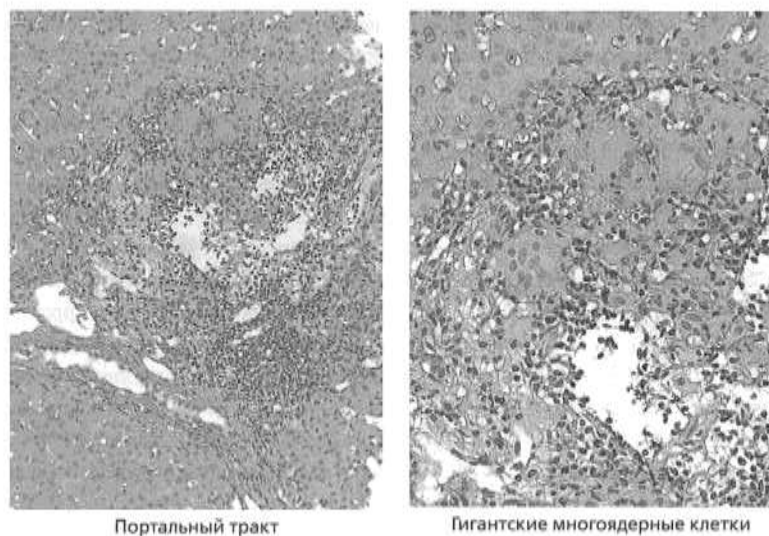
Дифференциальный диагноз проводился с первичным билиарным холангитом (ПБХ), АМА-M2 негативным вариантом, с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) с поражением малых протоков, рассматривалась возможность болезней накопления (болезнь Вильсона и др.)

С целью верификации диагноза проведена пункционная биопсия правой доли печени, по результатам которой гистологически выявлены следующие изменения: в паренхиме печени множественные неказеозные гранулемы различного размера, состоящие из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, окруженные пучками коллагеновых волокон и клетками лейкоцитарного инфильтрата, тонкие соединительнотканые септы, которые иногда достигали соседних портальных трактов, картина гранулематозного гепатита (рис. 1, 2). Индекс гистологической активности по Knodell составил 66; Стадия фиброза – 3.

Таким образом, у пациента был диагностирован СП. Также был выполнен анализ крови на содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ; дипептидилкарбоксипептидаза, киназа II), результат которого составил 71 ЕД (при норме 20–70 ЕД).

Для исключения системного распространения саркоидоза проведено дообследование пациента. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по данным исследования признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, спирометрия – нарушения вентиляционной функции легких не выявлено. Пациент консультирован пульмонологом: данных за саркоидоз легких не получено. По результатам ЭХО-КГ – патологических изменений не выявлено.

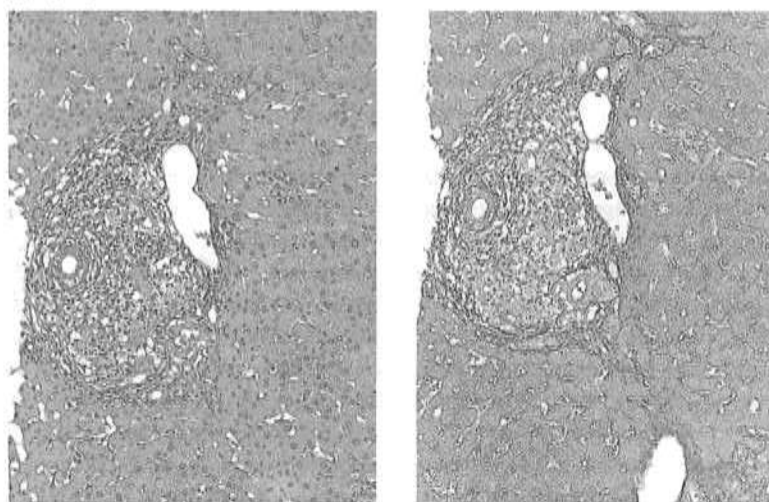
Рис. 1. Эпителиоидноклеточная гранулёма в портальном тракте



Портальный тракт

Гигантские многоядерные клетки

Рис. 2. Клетки воспалительного инфильтрата и пучки коллагеновых волокон вокруг гранулёмы



Окраска по Ван Гизону

На основании полученных лабораторно-инструментальных данных установлен клинический диагноз. Основной: «саркоидоз печени. ИГА, Knodell 66. Тяжелый фиброз печени (F-3, Knodell)».

Осложнение основного: нецирротическая портальная гипертензия. Спленомегалия. Синдром гиперспленизма: латентная тромбоцитопения.

Рекомендовано лечение глюкокортикостероидами (ГКС): преднизолон 40 мг/сут. с последующим снижением до минимально поддерживающей

дозы; и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК): 1000 мг/сут. Планируется дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом.

Обсуждение

Особенностью приведенного клинического наблюдения является редкий случай изолированного поражения печени, формирование нецирротической формы ПГ, клинической картины, имитирующей ЦП.

Обычно, как и в нашем наблюдении, клиническая картина заболевания при

изолированном СП крайне невыразительна. В большинстве случаев это бессимптомное течение, и только у 5–30% пациентов наблюдаются боли в животе, желтуха, тошнота, рвота и гепатоспленомегалия [21].

В редких случаях СП может приводить к холестазу, ПГ, ЦП или синдрому Бадда–Киари. В нашем наблюдении, и это наиболее часто встречающийся вариант биохимических изменений при СП: признаки холестаза, более выраженные, чем синдром цитолиза, что отражает инфильтративный характер заболевания. Гранулемы локализуются внутри долек и в портальных трактах, четко отграничены от окружающей ткани, при слиянии гранул формируются очаги разного размера, что приводит к значительным нарушениям функции печени, в первую очередь к холестазу и внутрипеченочной ПГ [18].

Как и в нашем наблюдении у большей части пациентов уровни щелочной фосфатазы и ГГТП повышаются более чем в 1,5 раза, отмечается отсутствие изолированного повышения уровня трансаминаз [22].

Наиболее известным сывороточным биомаркером при саркоидозе является сывороточный АПФ, который представляет собой кислый гликопротеин, трансформирующий ангиотензин I в ангиотензин II [23]. Его повышение отмечается примерно у 30–80% пациентов с саркоидозом, а чувствительность колеблется от 22 до 86%, специфичность от 54 до 95% [24]. Из-за низкой чувствительности АПФ его ценность в качестве диагностического или прогностического инструмента остается предметом дискуссий. Показано, что при СП уровень АПФ повышен только у 57,6% пациентов, что отражает его низкую чувствительность для диагностики СП [22]. В нашем наблюдении показатель АПФ имел минимальное превышение верхней границы нормы.

Гепатомегалия и спленомегалия при СП отмечаются в 50% случаев, особенно при наличии ПГ [25].

Сообщений о ПГ, осложняющей СП, немного. Клинически значимая ПГ наблюдается у 3–18% пациентов с СП [26].

Трудность диагностики в нашем случае заключалась в том, что у больного имели место признаки ПГ по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии и выраженные признаки фиброза по данным эластометрии печени, не позволявшие категорически исключать цирроз. Распространенность ЦП, вызванного СП, колеблется в диапазоне от 6 до 8% [26].

Однако значительная часть пациентов с саркоидозом имеет нецирротическую ПГ. В этих случаях при наличии ПГ тяжелая дисфункция печени встречается редко, хотя ВРВП может наблюдаться у 78% пациентов. Местное воспаление, вызывающее облитерацию мелких воротных вен, может приводить к тромбозу воротной вены, а внешняя компрессия печеночных вен из-за гранул — к синдрому Бадда–Киари [27, 28].

ПГ в отсутствие ЦП до конца не изучена, и в ее основе могут лежать различные патофизиологические механизмы. Одна из гипотез состоит в том, что ПГ развивается из-за пресинуоидального блока, вызванного портальными гранулемами [25].

Другие теории предполагают, что артериовенозные шунты, которые образуются рядом с саркоидными гранулемами, могут приводить к увеличению портального потока, приводящего к компенсаторному увеличению внутрипеченочного сопротивления [29].

В ряде исследований выявлена перисинуоидальная блокада и обструкция в системе воротной вены, вторичные по отношению к гранулемам печени при отсутствии цирроза [30, 31].

СП является диагнозом исключения. Как правило, диагноз устанавливается при морфологическом исследовании печени по результатам биопсии. Отсутствие патогномоничных для этого заболевания диагностических тестов требует тщательной оценки, для исключения других гранулематозных поражений печени, которые могут имитировать результаты гистологического исследования печени. Одним из ключевых в дифференциальной диагностике с СП является ПБХ, также характеризующийся образованием в печени гранул;

однако эти гранулемы значительно хуже дифференцированы чем при СП. Другой отличительной особенностью является наличие антимиохондриальных антител при ПБХ [29]. В некоторых случаях ПСХ также может гистологически имитировать СП при наличии перидуктального фиброза. В этом случае дифференциальный диагноз опирается на клинические различия: отсутствие ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника, отсутствие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител, отрицательных данных поражения желчных протоков по МГ-ХПГ.

Лекарственные препараты, такие как сульфаниламиды, аллопуринол, карбамазепин, и ряд других также могут вызывать образование гранул печени, поражающих портальные тракты и печеночные дольки без признаков казеоза. Таким образом, тщательный анамнез приема лекарств имеет важное значение для дифференциальной диагностики саркоидоза [14, 33].

Исторически ГКС всегда были «золотым» стандартом лечения саркоидоза [22]. ГКС являются препаратом выбора для лечения как легочных форм саркоидоза, так и для большинства форм внелегочного саркоидоза. Как правило, 20–40 мг ежедневного эквивалента преднизолона являются адекватной начальной дозой. Затем дозу ГКС рекомендуется снижать до наименьшей эффективной дозы [34]. Продолжительность терапии обычно составляет около 1 года на основании данных, предполагающих повышенный риск рецидива при более коротких курсах [35].

В лечении СП с учетом опыта применения ГКС при саркоидозе легких они, как правило, также используются в качестве терапии первой линии. В общей сложности опубликовано 82 случая СП, первоначально пролеченных ГКС. У 62 (76%) пациентов наблюдался полный биохимический ответ, у 11 (13%) был частичный ответ и 9 (11%) больных были резистентными к ГКС [36].

УДХК, чрезвычайно высокоэффективная при ПБХ, демонстрирует более скромные результаты и может рассма-

триваться как дополнительный компонент в комбинированной терапии СП при наличии холестаза. Тем не менее в литературе есть сообщения о высокой эффективности УДХК в качестве монотерапии [37]. В одном ретроспективном когортном исследовании не удалось получить никаких данных о полном или частичном ответе. Однако в этом исследовании УДХК значительно уменьшала биохимические показатели печени, зуд и усталость по сравнению с ГКС или без лечения [38].

Терапия второй линии СП может включать цитостатические препараты. Иммунодепрессанты, такие как метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолат, могут быть эффектив-

ными при саркоидозе [39]. Некоторые клиницисты предпочитают азатиоприн из-за меньшего гепатотоксического профиля по сравнению с метотрексатом.

Заключение

Цель публикации нашего клинического наблюдения: привлечь внимание практических врачей, гастроэнтерологов к проблеме недопустимости существования диагноза «гепатит неуточненной этиологии», необходимости верификации диагноза всеми возможными методами уже при первом обращении пациента.

Наш пациент наблюдался более полугодом, прежде чем был установлен

диагноз, что обусловлено особенностями клинического течения саркоидоза, практически в отсутствие клинических симптомов.

Важным аспектом, на который также хотелось обратить внимание, — это сложный патогенез саркоидоза, наличие нецирротической ПГ у больного саркоидозом без ЦП и по мере прогрессирования фиброза возможность присоединения повышения давления в системе воротной вены, когда ПГ будет носить смешанный характер.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26–e51. Doi:10.1164/rccm.202002-0251ST.
- Саркоидоз: Монография под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; тл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Атмосфера, 2010. 416 с. [Sarcoidosis: Monograph, ed. by A.A. Vigel (A series of monographs of the Russian Respiratory Society; chief editor of the series Chuchalin A.G.). M.: Atmosfera, 2010. 416 p. (In Russ.).]
- Ghoneim S., Williams S.D. Hepatic Sarcoidosis: An Uncommon Cause of Cirrhosis. *Cureus.* 2019;11(12):e6316. Doi:10.7759/cureus.6316.
- Визель А.А., Визель И.Ю. Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза. *Пульмонология.* 2010;(6):104–8. [Vigel A.A., Vigel I.Yu. Modern aspects of the epidemiology of sarcoidosis. *Pulmonologiya.* 2010;(6):104–8. (In Russ.).] Doi:10.18093/0869-0189-2010-6-104-108.
- Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):45. Doi:10.1038/s41572-019-0096-x.
- Syed U., Alkhwam H., Bakhit M., et al. Hepatic sarcoidosis: pathogenesis, clinical context, and treatment options. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1025–30.
- Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A., et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885–89.
- James W.E., Koutroumpakis E., Saha B., et al. Clinical features of extrapulmonary sarcoidosis without lung involvement. *Chest* 2018;154:349–56. Doi:10.1016/j.chest.2018.02.003.
- Rizzato G., Palmieri G., Agrati A.M., et al. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:119–26.
- Ghanim M.T., Tiwari A., Nawras A. Hepatic Sarcoidosis Suspected for Liver Cirrhosis—A Case Report of Diagnosing Subclinical Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(suppl.):S1256. Doi:10.14309/00000434-201810001-02209.
- Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):45. Doi:10.1038/s41572-019-0096-x. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jul 16;5(1):49.
- Newman K.L., Newman L.S. Occupational causes of sarcoidosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):145–50. Doi:10.1097/ACI.0b013e3283515173.
- Drake W.R., Newman L.S. Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis. *Curr Opin Pulm. Med.* 2006;12:359–63. Doi:10.1097/01.mcp.0000239554.01068.94.
- Ramos-Casals M., Mana J., Nardi N., et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis c virus infection: Analysis of 68 cases. *Medicine.* 2005;84:69–80. Doi:10.1097/01.md.0000157577.69729.e6.
- Starshinova A.A., Malkova A.M., Basantsova N.Y., et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front Immunol.* 2019;10:2933. Doi:10.3389/fimmu.2019.02933.
- Georas S.N., Chapman T.J., Crouser E.D. Sarcoidosis and T-Helper Cells. Th1, Th17, or Th17.1? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(11):1198–200. Doi:10.1164/rccm.201512-2419ED.
- Sakhivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):59–65. Doi:10.1097/MQH.0000000000000301. PMID:27755127.
- Прокочник Н.И., Цыркунов В.М. Саркоидоз печени. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2019;3(2):206–11. [Prokotchik N.I., Tsykunov V.M. Sarcoidosis of the liver. *Hepatologiya i Gastroenterologiya.* 2019;3(2):206–11. (In Russ.).] Doi:10.25298/2616-5546-2019-3-2-206-211.
- Ebert E.C., Kierson M., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3184–92. quiz 3193. Doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02202.x.
- Al-Kofahi K., Korsten P., Ascoli C., et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2016;12:1623–1634. Doi:10.2147/tcrm.s74476.
- Jain R., Yadav D., Puranik N., Gulena R., Jun-O Jin. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med.* 2020;9(4):1081. Doi:10.3390/jcm9041081.
- Graf C., Arncken J., Lange C.M., et al. Hepatic sarcoidosis: Clinical characteristics and outcome. *JHEP Rep.* 2021;3(6):100360. Doi:10.1016/j.jhepr.2021.100360.
- Kraaijvanger R., Janssen Borås M., Vorselaars A.D.M., Veltkamp M. Biomarkers and diagnosis and prognosis of sarcoidosis: current use and future prospects. *Front Immunol.* 2020;11:1443. Doi:10.3389/fimmu.2020.01443.
- Ramos-Casals M., Retamozo S., Sisó-Almirall

- A., et al. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):391-405. Doi: 10.1080/1744666X.2019.1568240.
25. Sedki M., Fonseca N., Santiago P., Diaz L., et al. Hepatic Sarcoidosis: Natural History and Management Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:232. Doi: 10.3389/fmed.2019.00232.
26. Tadros M., Forouhar F., Wu GY. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2013;1(2):87-93. Doi:10.14218/JCTH.2013.00016.
27. Moreno-Merla F., Wanless L.R., Shimamatsu K., et al. The role of granulomatous phlebitis and thrombosis in the pathogenesis of cirrhosis and portal hypertension in sarcoidosis. *Hepatology* 1997;26:554-60.
28. Russi E.W., Bansky G., Pfaltz M., et al. Budd-Chiari syndrome in sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 1986;81:71-5.
29. Kumar M., Herrera J.L. Sarcoidosis and the Liver. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):331-43. Doi: 10.1016/j.cld.2018.12.012.
30. Blich M., Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(7):732-37. Doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03335.x.
31. Judson M.A. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):83-101. Doi: 10.1055/s-2007-970335.
32. Stanca C.M., Fiel M.I., Allina J., et al. Liver failure in an antimitochondrial antibody-positive patient with sarcoidosis: primary biliary cirrhosis or hepatic sarcoidosis? *Semin Liver Dis*. 2005;25(3):364-70. Doi: 10.1055/s-2005-916327.
33. Vanatta J.M., Modanlou K.A., Dean A.G., et al. Outcomes of orthotopic liver transplantation for hepatic sarcoidosis: an analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network data files for a comparative study with cholestatic liver diseases. *Liver Transpl*. 2011;17(9):1027-34. Doi: 10.1002/lt.22339.
34. Beegle S.H., Barba K., Gobunsuy R., Judson M.A. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:325-38. Doi:10.2147/DDDT.S31064.
35. Gerke A.K. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020;11:545413. Doi:10.3389/fimmu.2020.545413.
36. De Mulder P., Maertens B., Hoorens A., Vonck A. Extrapulmonary sarcoidosis primarily presenting as cholestatic liver disease. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):e232618. Doi: 10.1136/bcr-2019-232618.
37. Baratta L., Cascino A., Delfino M., et al. Ursodeoxycholic acid treatment in abdominal sarcoidosis. *Dig Dis Sci*. 2000;45(8):1559-62. Doi: 10.1023/a:1005560927060
38. Mueller S., Boehme M.W., Hofmann W.J., Stremmel W. Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(9):1003-8. Doi: 10.1080/003655200750023110.
39. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(7):677-87. Doi: 10.1080/17512433.2018.1486706.

Поступила / Received: 17.01.2022

Принята в печать / Accepted: 21.02.2022

Автор для связи: Юлия Григорьевна Сандлер, к.м.н., старший науч. сотр. научно-исследовательского отдела гепатологии, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия; y.sandler@mknc.ru

Corresponding author: Yulia G. Sandler, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Research Department of Hepatology, A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; at.sandler@mknc.ru

© А.В. Губанова, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец, С.И. Мозговой, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.69-73>

Аутоиммунный гастрит: существуют ли клинические стигмы?

Обсуждение на примере клинического случая

А.В. Губанова¹, М.А. Ливзан², Т.С. Кролевец², С.И. Мозговой²

¹ Городская поликлиника № 8, Омск, Россия

² Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Autoimmune gastritis: are there clinical stigmas?

Discussion by the example of a clinical case

A.V. Gubanova¹, M.A. Livzan², T.S. Krolevets², S.I. Mozgovoy²

¹ City Polyclinic № 8, Omsk, Russia

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Обоснование. Хронический аутоиммунный гастрит (ХАГ) относится к предраковым заболеваниям желудка с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки тела желудка. В связи с запоздалой диагностикой важно систематизировать имеющиеся данные о возможных клинических стигмах, ассоциированных с хроническим аутоиммунным воспалением в слизистой оболочке желудка.

Описание клинического случая. В клиническом примере пациентки с синдромом диспепсии и анемией легкой степени тяжести, с наличием сопутствующего аутоиммунного заболевания щитовидной железы продемонстрирован алгоритм необходимого обследования диагностики ХАГ.

Заключение. При ХАГ крайне важно учитывать наличие сопутствующей аутоиммунной патологии, признаки дефицита витамина В₁₂ и железа для проведения дополнительного обследования для выявления аутоиммунного воспаления слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, анемия, атрофия слизистой оболочки желудка, антитела к париетальным клеткам

Для цитирования: Губанова А.В., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. Аутоиммунный гастрит: существуют ли клинические стигмы? Обсуждение на примере клинического случая. Фарматека. 2022;29(2):69–73. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.69-73

Background. Chronic autoimmune gastritis (CAG) refers to precancerous diseases of the stomach with progressive atrophy of the gastric mucosa. Due to the late diagnosis, it is important to systematize the available data on possible clinical stigmas associated with chronic autoimmune inflammation in the gastric mucosa.

Description of the clinical case. In a clinical example of a patient with dyspepsia syndrome and mild anemia, with a concomitant autoimmune thyroid disease, an algorithm for the necessary examination for the diagnosis of CAG is demonstrated.

Conclusion. In CAG, it is extremely important to take into account the presence of concomitant autoimmune pathology, signs of vitamin B₁₂ and iron deficiency for additional examination to detect autoimmune inflammation of the gastric mucosa.

Keywords: autoimmune gastritis, anemia, atrophy of the gastric mucosa, gastric parietal cell antibodies

For citations: Gubanova A.V., Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I. Autoimmune gastritis: are there clinical stigmas? Discussion by the example of a clinical case. Farmateka. 2022;29(2):69–73. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.69-73

Введение

Внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей последние годы привлечено к проблеме ранней диагностики и эффективной терапии хронического аутоиммунного гастрита (ХАГ). Во-первых, ХАГ занимает второе место как причина формирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка (атрофии и кишечной метаплазии). Во-вторых, в реальной клинической практике мы сталкиваемся со случаями запоздалой диагностики аутоиммунного воспаления, причины ХАГ.

В-третьих, врачу первичного звена крайне сложно сориентироваться в необходимости дополнительного обследования, что требует разработки системы поддержки врачебных решений с акцентом на возможные клинические симптомы, особенности анамнеза, характерные лабораторные признаки.

Цель публикации – систематизировать имеющиеся данные о возможных клинических стигмах, ассоциированных с хроническим аутоиммунным воспалением в слизистой оболочке желудка.

Аутоиммунный гастрит (АИГ) – хроническое аутоиммунное заболевание с поражением тела и дна желудка, характеризующееся иммунным ответом, направленным на париетальные клетки и внутренний фактор [1]. Распространенность АИГ в популяции составляет от 1 до 8 % [2], чаще встречается среди женщин по сравнению с мужчинами в соотношении 3:1 [3]. Относительно низкая распространенность АИГ, возможно, объясняется недостаточной диагностикой данного заболевания, в т.ч. из-за отсутствия четких клинических проявлений на

ранних стадиях. Хронический гастрит вне зависимости от этиологического фактора может проявлять себя синдромом диспепсии, при этом каких-то специфических маркеров, которые бы указывали, имеется ли аутоиммунное воспаление или какое-то другое (в т.ч. инфекционного генеза), не существует. Более того, на сегодняшний день установлено, что наличие и выраженность синдрома диспепсии не коррелируют с наличием и выраженностью структурных изменений со стороны слизистой оболочки желудка.

Вместе с тем для ХАГ помимо синдрома диспепсии характерно развитие и ряда других симптомов и синдромов, своевременное распознавание которых может помочь в своевременной диагностике заболевания.

Дефицит железа

С. Hershko et al. в 2006 г. показали, что преобладающим гематологическим проявлением пациентов с ХАГ является железодефицитная анемия (ЖДА), определяемая как микроцитарная, которая присутствовала у 30% пациентов [4]. ЖДА — одно из самых ранних проявлений ХАГ, развивающееся из-за ахлоргидрии при атрофии железистого эпителия тела желудка, т.к. для восстановления и абсорбции железа важна соляная кислота. Дефицит железа и микроцитарная анемия могут быть самостоятельным проявлением АИГ [5].

Симптомы, ассоциированные с дефицитом железа, подразделяются на анемический и сидеропенический синдромы. Для латентного дефицита железа характерно наличие изолированного сидеропенического синдрома, тогда как для ЖДА — сочетание обоих синдромов [6].

Проявления анемического синдрома включают общую слабость, повышенную утомляемость, появление одышки при привычной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, бледность кожных покровов. К лабораторным изменениям в общем анализе крови, которые должны привлекать внимание клиницистов, относятся снижение показателей МНС (среднее количе-

ство гемоглобина в эритроците), MCV (средний объем эритроцита), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), цветового показателя, гемоглобина, эритроцитов. В биохимическом анализе крови определяется снижение уровня сывороточного железа, ферритина, снижение насыщения трансферрина железом и повышение уровня общей железосвязывающей способности сыворотки.

К клиническим признакам сидеропенического синдрома относятся сухость кожи, трещины и изъязвления в углах рта, ломкость и выпадение волос, наблюдается изменение вкуса, появляется пристрастие к необычным запахам. Ногти ломкие, отмечается их истончение, поперечная исчерченность, они могут приобретать «ложкообразную» форму (койлонихии).

Несколько исследований показали, что рефрактерная к терапии препаратами железа или ЖДА неясного генеза должна привлечь внимание клиницистов в отношении диагностики ХАГ [7]. В связи с повышенной потребностью в железе в молодом возрасте и у половозрелых женщин его дефицит может предшествовать таковому кобаламина в течение многих лет [8].

Дефицит витамина В₁₂

Пернициозная анемия (ПА) является наиболее частой причиной мегалобластной анемии, возникающей из-за нарушения всасывания кобаламина (витамина В₁₂) вследствие выработки аутоантител к внутреннему фактору Кастла, необходимого для усвоения этого витамина [9]. Недавние эпидемиологические исследования подтверждают, что ХАГ и пернициозная анемия обнаруживаются на всех континентах [10] и, вероятно, недостаточно диагностированы, поскольку большинство пациентов с микр- или макроцитарной анемией лечатся препаратами железа, фолиевой кислоты и витамином В₁₂ без какого-либо дополнительного обследования для выяснения причины анемии.

Точная распространенность дефицита витамина В₁₂ при ХАГ полностью не выяснена, в процентном соотношении сообщаются данные от 37 до 69% случаев [11]. Пернициозная анемия

чаще встречается у мужчин и пожилых пациентов в отличие от ЖДА, которая чаще встречается у женщин и у более молодых пациентов.

Возможные клинические проявления дефицита витамина В₁₂ можно разделить три блока:

1. Гастроинтестинальные: глоссит, язык ярко-красного цвета соглаженными сосочками, т.н. лакированный или малиновый язык, также могут наблюдаться трещины, заеды. У части пациентов могут быть менее выраженные проявления в виде жжения, пощипывания, боли в области языка (глоссалгия).

2. Гематологические: к первоначальным проявлениям дефицита витамина В₁₂ в клиническом анализе крови относятся гиперхромия (повышение цветового показателя более единицы) и макроцитоз эритроцитов (диаметр более 10–12 мкм, объем более 95 мкм³), анизоцитоз (разная величина эритроцитов наряду с макроцитами, имеются эритроциты нормальных размеров), пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов). По мере прогрессирования могут обнаруживаться лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов, тромбоцитопения и панцитопения [12]. Из-за неэффективного эритропоэза в биохимическом анализе часто определяется повышение уровней билирубина, лактатдегидрогеназы и ферритина. Клинические проявления анемического синдрома при В₁₂-дефицитной анемии сопоставимы с симптомами при ЖДА.

3. Неврологические: выявляют сенсорные аномалии, такие как нарушение вибрационной чувствительности и дистальные парестезии, онемение нижних конечностей. Также возможны когнитивные и поведенческие нарушения, включая потерю памяти, апатию, депрессию, психоз, изменения походки, обсессивно-компульсивное расстройство. Неврологические изменения при дефиците витамина В₁₂ могут определяться у пациентов и в отсутствие гематологических изменений. Важно помнить, что неврологические изменения при дефиците витамина В₁₂ необратимы, и клиницисту важно

во время заподозрить данное состояние для своевременной парентеральной коррекции витамина В₁₂ для остановки прогрессирования процесса.

Синдром коморбидности с иной аутоиммунной патологией

Довольно часто ХАГ сочетается с патологией щитовидной железы, сахарным диабетом 1 типа, с изменениями со стороны кожи по типу витилиго. В ретроспективном когортном исследовании 320 пациентов с ХАГ у 116 (36,2%) диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [13]. И напротив, среди пациентов с АИТ примерно у 40% выявлен атрофический гастрит тела желудка, у 16% – ПА [14]. У пациентов с сахарным диабетом распространенность ХАГ увеличивается в 3–5 раз и, по данным авторов, достигает 5–10% при ХАГ и 2,6–4% при ПА [15]. Также имеются данные об ассоциации ХАГ с болезнью Аддисона, алопецией, аутоиммунным гепатитом, псориазом, ревматоидным артритом, миастенией.

Именно у таких пациентов, которые имеют клинические стигмы ХАГ, помимо синдрома диспепсии в перечень необходимых диагностических исследований должно входить эндоскопическое исследование [16] со взятием биоптатов слизистой оболочки желудка и оценкой лабораторных маркеров.

Среди лабораторных тестов, которые необходимо выполнить в качестве тестов первого уровня, присутствует оценка наличия аутоантител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла. Положительный результат теста с выявлением антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору может предшествовать клиническим проявлениям ХАГ, особенно у лиц, коморбидных с другой аутоиммунной патологией [17]. При этом диагностированная инфекция *Helicobacter*

pylori не должна служить основанием для того, чтобы не проводить эти лабораторные тесты. Анализируя данные клиники и результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, клиницист имеет возможность выявлять АИГ до формирования тяжелых атрофических изменений. А значит, своевременно включив пациента в диспансерное наблюдение, назначив необходимый алгоритм обследования и терапии, предотвращать формирование тяжелых атрофических изменений и их прогрессирование вплоть до формирования рака желудка.

Клинический случай

Предлагаем рассмотреть клинический случай для наглядной демонстрации необходимого алгоритма обследования при подозрении на АИГ.

На прием обратилась женщина 1989 г.р. с жалобами на эпизодическое чувство тяжести после приема пищи, ощущение переполнения после небольшого приема пищи, общую слабость, повышенную утомляемость, эпизодическую одышку после обычной физической нагрузки с анамнезом жалоб в течение года. В общем анализе крови выявлена гипохромная железодефицитная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 92 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$, сывороточное железо – 4,2 мкмоль/л, ферритин – 13,7 нг/мл). По результатам проведенной амбулаторно эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭФГДС) получено заключение: недостаточность кардии, эритематозный гастрит с поражением антрума, проксимальный дуоденит. При морфологическом исследовании в антральном отделе выявлены признаки хронического гастрита без атрофии, без кишечной метаплазии, активность слабая; гиперплазия покровно-ямочного эпителия с явлениями умеренной кишечной метаплазии на фоне выраженного воспаления в пределах фoveолярного слоя; слабая степень хелико-

бактерной колонизации. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости – диффузные изменения в поджелудочной железе. По результатам ультразвукового исследования органов малого таза – без структурных изменений.

Из анамнеза жизни: аллергологический анамнез не отягощен, вредных привычек нет, наследственный анамнез отягощен: у дедушки по материнской линии рак толстого кишечника, выявленный в возрасте 70 лет. Из сопутствующих заболеваний имеется АИТ, клинический и гормональный эутиреоз. При физикальном обследовании обращала на себя внимание бледность кожных покровов, язык обложен белым налетом, болезненность при пальпации в эпигастральной области, в проекции антрального отдела желудка.

С учетом наличия у пациентки жалоб на диспепсию, коморбидности с аутоиммунным заболеванием (АИТ) и ЖДА в план дообследования было включено исследование на наличие аутоантител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла, антител к тканевой трансглутаминазе IgA, общий IgA, антител к эндомизию IgA, кал на трансферрин и гемоглобин, гастропанель, уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, исследование на антиген *H. pylori* в кале. Нами были обнаружены следующие изменения: гипергастринемия, снижение уровня пепсиногена I, снижение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II (см. таблицу).

Дообследование на наличие аутоантител оказалось положительным в отношении антител к париетальным клеткам IgG >100 ЕД/мл при норме менее 10, в то время как уровень антител к внутреннему фактору Кастла был в пределах нормы 0,1 ЕД/мл при норме 0–6. Исследование на антиген *H. pylori* в кале дало положительный результат. Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, общий IgA, антитела к эндомизию IgA, кал на трансферрин и гемоглобин в пределах нормативных значений. Уровни витамина В₁₂ и фолиевой кислоты были в пределах нормы, серологические маркеры наличия инфекции *H. pylori* отсутствовали.

Таблица Результаты исследования «Гастропанель»

Показатель	Результат	Референсные значения система Biohit
Пепсиноген I	4,0 мкг/л	30–160
Пепсиноген II	4,7 мкг/л	3–15
ПГ I/ПГ II	0,9	3–20
Гастрин – 17	23,8 пмоль/л	1–7
<i>H. pylori</i> IgG	8 ЕД	<30 ЕД – отрицательно, >30 ЕД – положительно

С учетом признаков атрофии тела желудка по данным гастропанели, высокого уровня антител к париетальным клеткам пациентке рекомендовано дообследование на уровень хромогранина А и проведение ЭФГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI с забором биоптатов в соответствии с протоколом OLGA-system. Значение хромогранина А было повышено до 204,9 мкг/л при норме менее 100. Исследование на хромогранин А не является высокочувствительным и высокоспецифичным методом, однако его можно использовать в качестве дополнительного метода скрининга по выявлению повышенного риска нейроэндокринной гиперплазии клеток.

При проведении ЭФГДС аппаратом экспертного класса получены следующие эндоскопические изменения: складчатость сохранена, складки извиты, высота их снижена, слизистая оболочка в теле и антральном отделе умеренно пятнисто гиперемирована, во всех отделах желудка слизистая оболочка резко истончена, видны сосуды подслизистого слоя, в верхней трети тела желудка по задней стенке виден участок гиперплазии красного цвета до 1 мм. Дано заключение: атрофический гастрит, 0–3 по Kimura–Takemoto. Эндоскопическая картина соответствует АИГ. Очаговая гиперплазия слизистой оболочки тела желудка. Хелпил-тест (система Biohit) отрицательный. При морфологическом исследовании в теле желудка выявлена выраженная пилорическая и очаговая кишечная метаплазия, умеренная мононуклеарная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. В биоптатах из антрального отдела и угла желудка определялась слабая воспалительная

инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. При иммуногистохимическом исследовании в материале из тела желудка выявлены нейроэндокринные клетки, расположенные в железах, а также кластеры из 7–10 клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. При гистобактериоскопии *H. pylori* – колонизация не выявлена. Получено заключение: морфологическая картина соответствует хроническому гастриту с преимущественным поражением желез желудка, с выраженной пилорической и очаговой полной кишечной метаплазией в теле желудка, признаки гиперплазии нейроэндокринных клеток (линейная, микронодулярная) в теле желудка.

Пациентке был выставлен окончательный диагноз: хронический аутоиммунный гастрит, *H. pylori*-негативный (по данным серологического и гистологического исследований), степень II, стадия II с наличием линейной, микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных желез в теле желудка. Анемия железodefицитная легкой степени тяжести.

Важной терапевтической стратегией для пациентов с ХАГ является выявление и последующее лечение инфекции *H. pylori* в связи с сопутствующими рисками. Эрадикационная терапия этой категории пациентов ассоциируется с уменьшением активности и выраженности гастрита, в 80% случаев обеспечивает отсутствие прогрессирования атрофии слизистой оболочки желудка при наблюдении на протяжении 2 лет [18, 19]. В нашем клиническом случае у пациентки при первичном гистологическом исследовании биоптатов из тела и антрального отдела желудка выявлена инфекция *H. pylori* слабой степени колонизации, при последующем дообследовании при

серологическом исследовании IgG к *H. pylori*, по данным быстрого уреазного теста, и при повторном гистологическом исследовании биоптатов по OLGA-system получены отрицательные результаты, однако исследование на определение *H. pylori* в кале оказалось положительным.

С целью верификации инфекции *H. pylori* у нашей пациентки ей была дана рекомендация выполнения дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C, обладающего высокой специфичностью (93–100%) и чувствительностью (95–100%) [20].

Таким образом, в клиническом примере пациентки с синдромом диспепсии и анемией легкой степени тяжести, с наличием сопутствующего аутоиммунного заболевания щитовидной железы продемонстрирован алгоритм необходимого обследования для диагностики ХАГ.

Заключение

ХАГ относится к числу наиболее распространенных, но сложно и зачастую запоздало диагностируемых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Крайне важно учитывать наличие сопутствующей аутоиммунной патологии, признаки дефицита витамина В₁₂ и железа для проведения дополнительного обследования с целью выявления аутоиммунного воспаления слизистой оболочки желудка.

Согласие пациента. Подписанное информированное согласие отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
2. Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):459–62. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.048.
3. Мозговой С.И., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Шиманская А.Г. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):49–59. [Mozgovoï S.I., Livzan M.A., Krolevets T.S., Shimanskaya A.G. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019;29(6):49–59. Doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59. (In Russ.).]
4. Hershko C., Ronson A., Souroujon M., et al. Variable hematologic presentation of autoimmune

- gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673–79. Doi: 10.1182/blood-2005-09-3534.
5. Lahner E., Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009;15(41):5121–28. Doi: 10.3748/wjg.15.5121.
 6. Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(2): 28–140. [Anushenko A.O., Potapov A.S., Tsimbalova Ye.G., Gordeeva O.B. Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016;15(2):128–40. Doi: 10.15690/vsp.v15i2.1530 (In Russ.)].
 7. Minalyan A., Benhammou J.N., Artashesyan A., et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:19–27. Doi: 10.2147/CEG.S109123.
 8. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога. *Фарматека*. 2019;26(2):121–29. [Mozgovoy S.I., Kostenko M.B., Krolevets T.S., Livzan M.A. Autoimmune gastritis in the focus of clinician and morphologist. *Farmateka*. 2019;26(2):121–29. Doi: 10.18565/pharmateka.2019.2.121-129. (In Russ.)].
 9. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–72. Doi: 10.3748/wjg.v23.i4.563.
 10. Weck M.N., Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1083–94. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0931.
 11. Miceli E., Lenti M.V., Padula D., et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):812–14. Doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.018.
 12. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):37–43. [Losik Ya.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(1):37–43. Doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43. (In Russ.)].
 13. Kalkan S., Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis. *Eur J Intern Med*. 2016;31:79–83. Doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.025.
 14. Chan J.C., Liu H.S., Kho B.C., et al. Pattern of thyroid autoimmunity in chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci*. 2009;337(6):432–27. Doi: 10.1097/MAJ.0b013e31819c0ecf.
 15. Kahaly G.J., Hansen M.P. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):644–48. Doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.017.
 16. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Пособие для врачей-терапевтов*. М., 2019. [Alekseenko S.A., Bagdasarjan A.A., Bakulin I.G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. *Handbook for physicians-therapists*. M., 2019. (In Russ.)].
 17. Shah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–32.e7. Doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
 18. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. *Клинические наблюдения*. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):78–84. [Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I., et al. Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. *Clinical observations*. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):78–84. Doi: 110.26442/20751753.2020.8.200037. (In Russ.)].
 19. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004;5: 55–59. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Ex-helicobacter gastritis: is it a neologism or clinical reality? *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2004;5:55–59. (In Russ.)].
 20. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16–24. [Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(2):16–24. Doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156. (In Russ.)].

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята в печать / Accepted: 15.02.2022

Автор для связи: Анастасия Викторовна Губанова, врач-гастроэнтеролог, Городская поликлиника № 8, Омск, Россия; anasta589@rambler.ru
Corresponding author: Anastasia V. Gubanova, Gastroenterologist, City Outpatient Clinic № 8, Omsk, Russia; anasta589@rambler.ru

ORCID / Scopus Author ID:

Губанова А.В., <https://orcid.org/0000-0002-5989-6804>

Ливзан М.А., <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>; Scopus Author ID: 24341682600

Кролевец Т.С., <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>; Scopus Author ID: 56848263100

Мозговой С.И., <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>; Scopus Author ID: 8624132700

© И.В. Козлова, Т.А. Тихонова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.74-80>

Синдром раздраженного кишечника и язвенный колит: точки соприкосновения. Анализ клинического случая

И.В. Козлова, Т.А. Тихонова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Irritable bowel syndrome and ulcerative colitis: touch points. Analysis of a clinical case

I.V. Kozlova, T.A. Tikhonova

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Обоснование. Синдром раздраженного кишечника (СРК) и язвенный колит (ЯК) остаются актуальной проблемой в гастроэнтерологии в связи с высоким уровнем заболеваемости среди трудоспособного населения, трудностями диагностики и лечения.

Традиционные представления о ЯК и СРК как о независимых нозологиях в настоящее время претерпевают изменения. Значимым становится поиск биологических маркеров, ассоциированных с СРК и ЯК.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай дебюта язвенного колита под маской постинфекционного синдрома раздраженного кишечника, что в отсутствие стандартного обследования (фиб्रोколоноскопия с биопсией) привело к запоздалой диагностике ЯК. На фоне базисной терапии ЯК у пациентки поддерживается ремиссия заболевания. Однако, при погрешности в питании и психоэмоциональном стрессе периодически возникают эпизоды диареи до 3-4 раз/сутки без патологических примесей, неинтенсивная боль в нижних отделах живота. При нормальных значениях фекального кальпротектина это может рассматриваться как ремиссия ЯК с СРК-подобной симптоматикой, либо проявление синдрома перекреста (overlap) ЯК и СРК.

В качестве комментария к данному клиническому случаю в статье приводятся общие и специфические клинические, морфологические, генетические факторы развития СРК и ЯК, актуальные и потенциальные биомаркеры данных заболеваний, подходы к оценке СРК-подобных симптомов у пациентов с ЯК.

Заключение. Взаимосвязи СРК и ЯК окончательно не выяснены. Универсальными для обеих нозологий становятся некоторые триггеры, механизмы развития и определенные клинические характеристики данных заболеваний. Рассмотренный нами клинический пример с одной стороны иллюстрирует сходство дебюта ЯК и ПИ-СРК, что в отсутствие стандартного обследования (фиб्रोколоноскопия с биопсией) привело к гиподиагностике. С другой стороны, абдоминальная боль и учащение стула, появляющиеся у пациентки в стадии ремиссии ЯК при нормальном уровне фекального кальпротектина, могут представлять собой СРК-подобную симптоматику и проявление синдрома перекреста (overlap) ЯК и СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, клинический случай

Для цитирования: Козлова И.В., Тихонова Т.А. Синдром раздраженного кишечника и язвенный колит: точки соприкосновения. Анализ клинического случая. Фарматека. 2022;29(2):74–80. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.74-80

Background. Irritable bowel syndrome (IBS) and ulcerative colitis (UC) remain an urgent problem in gastroenterology due to the high incidence among the working population, the difficulties of diagnosis and treatment.

Traditional ideas about UC and IBS as independent nosologies are currently undergoing changes. The search for biological markers associated with IBS and UC is becoming significant.

Description of the clinical case. A clinical case of the onset of ulcerative colitis under the mask of post-infectious irritable bowel syndrome is presented; in the absence of a standard examination (fibrocolonoscopy with biopsy), it led to a belated diagnosis of UC. Against the background of basic therapy for UC, the patient is in remission of the disease. However, with errors in nutrition and psycho-emotional stress, episodes of diarrhea up to 3-4 times a day without pathological impurities and mild pain in the lower abdomen occur periodically. With normal values of fecal calprotectin, this can be considered as remission of UC with IBS-like symptoms, or a manifestation of the syndrome of overlap of UC and IBS.

As a commentary on this clinical case, the article provides general and specific clinical, morphological, genetic factors for the development of IBS and UC, current and potential biomarkers of these diseases, approaches to assessing IBS-like symptoms in patients with UC.

Conclusion. The relationship between IBS and UC has not been fully elucidated. Some triggers, mechanisms of development and certain clinical characteristics of these diseases become universal for both nosologies. On the one hand, the clinical example we have considered illustrates the similarity of the onset of UC and post-infectious IBS, which, in the absence of a standard examination (fibrocolonoscopy with biopsy), led to underdiagnosis. On the other hand, abdominal pain and frequent stools that appear in a patient in remission of UC with a normal level of fecal calprotectin may represent IBS-like symptoms and a manifestation of the overlap syndrome between UC and IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, clinical case

For citations: Kozlova I.V., Tikhonova T.A. Irritable bowel syndrome and ulcerative colitis: touch points. analysis of a clinical case. Farmateka. 2022;29(2):74–80. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.74-80

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) и язвенный колит (ЯК) остаются актуальной проблемой в гастроэнтерологии в связи с их недостаточно изученной этиологией, высоким уровнем заболеваемости среди трудоспособного населения, трудностями диагностики и лечения [1–3].

СРК – функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю и характеризующейся двумя или более признаками: связана с дефекацией, с изменением частоты стула и/или формы стула. Эти симптомы должны отмечаться у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев. СРК принято диагностировать после исключения тяжелых органических изменений кишечника [1].

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [2, 3].

Традиционные представления о ЯК и СРК как о независимых нозологиях в настоящее время претерпевают изменения [4, 5]. Увеличивается число пациентов с рефрактерным течением СРК, при котором отмечается недостаточный эффект терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями при хорошей приверженности лечению [6, 7].

Кроме того, описаны некоторые общие факторы СРК и ЯК: универсальные триггеры, эпидемиологические, клинические особенности, показатели кишечной микробиоты, а также сходные показатели низкого качества жизни пациентов [4, 5].

В настоящее время активно обсуждается концепция персонализированной медицины, призванной использовать оптимальные для пациента методы профилактики и лечения с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания [6, 7].

Значимым становится поиск биологических маркеров, ассоциированных с СРК и ЯК [8, 9].

Клинический случай

Пациентка Д 25 лет, учитель, обратилась на амбулаторный прием к гастро-

энтерологу в мае 2021 г. с жалобами на жидкий стул до 3–4 раз в день с примесью слизи, приступообразные боли в животе разнообразной локализации без четкой связи с приемом пищи и опорожнением кишечника.

Больной себя считает около 3 лет, когда во время отпуска в 2018 г. после употребления некачественных морепродуктов появились лихорадка до 38°C, диарея до 5 раз в сутки без патологических примесей, тошнота и рвота, боль в околопупочной области. Самостоятельно принимала антибактериальные (нифурател 400 мг/сут., 7 дней), вяжущие средства (висмута трикалия дицитрат 480 мг/сут., 7 дней), регидратационную терапию (раствор «Регидрон» по 1 литру раствора в течение 4 дней). Улучшение состояния наступило в течение 7 дней (урежение стула до 2 раз в сутки, купирование абдоминальной боли, нормализация температуры). После возвращения с отдыха в течение последующих 14 дней рецидивировали диарея до 3–4 раз в сутки с примесью слизи, абдоминальная боль, по этому поводу в сентябре 2018 г. обращалась к терапевту. В общем и биохимическом анализе крови, мочи, копрограмме, при ирригоскопии, проведенных в 2018 г., патологических изменений выявлено не было. При бактериологическом исследовании кала выявлен рост условно-патогенной микрофлоры, при количественном уменьшении представителей нормальной микрофлоры кишечника (бифидо-, лактобактерии). Фиброколоноскопия не проводилась. Был диагностирован постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК). Проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [1]: мебеверин 400 мг/сут., 30 дней, смектит диоктаэдрический 9 г/сут., 5 дней, рифаксимин 800 мг/сут., 7 дней, *Saccharomyces boulardii* CNCM 1-745 диофилизат 500 мг/сут., 14 дней. Повторяла курсы в режиме «по требованию». С 2018 по 2021 г. симптомы абдоминальной боли и кишечной дисфункции периодически рецидивировали, в т.ч. в течение последнего года до актуального обращения к врачу симпто-

мы сохранялись непрерывно более 6 месяцев.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Туберкулезом, вирусными гепатитами, хроническими инфекциями не болела. Имеет высшее образование. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Наследственный анамнез и аллергологический анамнез не отягощены.

При осмотре состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Дефицит массы тела (ИМТ=16,3 кг/м²). Кожные покровы бледно-розовые, чистые. В легких дыхание везикулярное. Число дыхательных движений – 16 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 80 ударов в минуту, артериальное давление – 125 и 70 мм рт.ст. При пальпации живот мягкий, умеренно вздут, болезненный в левой подвздошной области. Мочепускание не нарушено. Стул 3–4 раза в сутки, неоформленный с примесью слизи.

Ниже приведены результаты лабораторных методов исследования.

Общий анализ крови (12.05.2021): лейкоциты – $8,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 135 г/л, гематокрит – 34,2%, средний объем эритроцита 87,3 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 29,0 пг, тромбоциты – $260 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 60%, лимфоциты – 27%, моноциты – 10%, эозинофилы – 2%, базофилы – 1%, СОЭ – 17 мм/ч.

Биохимический анализ крови (12.05.2021): мочевина – 3,5 ммоль/л, креатинин – 54 мкмоль/л, общий белок – 74 г/л, билирубин общий – 12 мкмоль/л, АСТ – 15 ЕД/л, АЛТ – 18 ЕД/л, холестерин общий – 3,5 ммоль/л, С-реактивный белок количественно – 5 мг/л (референсное значение – менее 5 мг/л).

Копрограмма (12.05.2021): реакция на скрытую кровь отрицательная, полуоформленная, светло-коричневая, реакция нейтральная, кровь, слизь, остатки непереваренной пищи отсутствуют, мышечные волокна измененные, небольшое количество, растительная клетчатка, небольшое количество, жир нейтральный и крахмал отсутствуют, лейкоциты – 4–5 в поле зрения, эритроцитов нет, йодофильная флора, дрожжеподобные грибы отсут-

ствуют, яйца гельминтов не обнаружены.

Общий анализ мочи (12.05.2021): прозрачная, удельный вес — 1021, реакция — 5,0, белок, глюкоза, билирубин не обнаружены, эпителий плоский — 1,0 клет/мкл, лейкоциты — 4,0 клет/мкл, эритроциты, цилиндры, бактерии не обнаружены.

HBsAg (12.05.2021) отрицательный, Anti-HCV (12.05.2021) отрицательный, HIV 1,2 Abs, p24 antigen (12.05.2021) отрицательный, *Treponema pallidum* Abs (12.05.2021) отрицательный.

При рентгенографии органов грудной полости (14.05.2021) очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено, при УЗИ органов брюшной полости (14.05.2021) — перегиб в области шейки желчного пузыря.

При фиброгастродуоденоскопии (14.05.2021) — смешанный поверхностный гастрит, экспресс-тест на *Helicobacter pylori* отрицательный.

Данные фиброколоноскопии (14.05.2021): аппарат проведен до купола слепой кишки. Просвет кишки обычный, стенки эластичные, складки и гаустры выражены отчетливо, перистальтика не изменена, тонус кишки сохранен на всем протяжении. Слизистая оболочка розовая, блестящая, сосудистый рисунок не изменен. Баугиниева заслонка обычной формы, смыкается. В левых отделах толстой кишки слизистая оболочка гиперемирована, в нисходящей, сигмовидной, прямой кишке обнаружены множественные мелкие эрозии 0,2–0,3 см в диаметре, покрытые фибрином. Заключение: эрозивный колит. Выполнена множественная биопсия из нисходящей, сигмовидной и прямой кишки.

При гистологическом исследовании определены воспалительная инфильтрация слизистой оболочки, занимающая всю толщу собственной пластинки, в инфильтрате — множественные нейтрофилы, проникающие в эпителий желез до образования крипт-абсцессов.

По результатам обследования в мае 2021 г. поставлен диагноз «язвенный колит, впервые выявленный, левостороннее поражение, легкая атака». Сопутствующий: хронический поверх-

ностный гастрит, *Helicobacter pylori* — не ассоциированный. Была назначена терапия (сульфасалазин 3 г/сут. перорально, фолиевая кислота 3 г/сут, месалазин в клизмах 4 г/сут. в течение 8 недель) с положительным клиническим эффектом: урежение стула до 1–2 раз в сутки без патологических примесей, купирование абдоминальной боли. В настоящее время контакт пациентки и врача поддерживается в online-формате с применением телемедицинских технологий. На фоне базисной поддерживающей терапии (месалазин 2 г/сут. перорально и 1 г/сут. *per rectum*) у пациентки периодически возникают эпизоды диареи до 3–4 раз/сут. без патологических примесей, неинтенсивная боль в нижних отделах живота при погрешности в питании и психоэмоциональном стрессе, купирующиеся после приема мотопрокин спазмолитиков (мебеверин 400 мг/сут.) в течение 1 недели. Фекальный кальпротектин от 2.11.2021 — 42 мкг/г. Таким образом, у данной пациентки ремиссия ЯК сопровождается СРК-подобной симптоматикой.

Обсуждение

В литературе имеется несколько концепций анализа взаимосвязи СРК и ЯК [4, 5, 10]:

- 1) СРК и ЯК — независимые заболевания;
- 2) СРК — продрома, предстания ЯК;
- 3) СРК и ЯК — различные по выраженности варианты одного воспалительного расстройства, универсального для обоих заболеваний;
- 4) возможны СРК-подобные симптомы в стадии ремиссии ЯК.

Существует мнение, согласно которому СРК — продрома, предстания, либо фактор риска ЯК [4, 5].

Симптомы СРК и ЯК представлены в клинических рекомендациях и на первый взгляд абсолютно не схожи. Симптомы ЯК отнесены к «красным флагам», исключающим диагноз СРК [1]. Вместе с тем описаны различные варианты дебюта ЯК, в т.ч. болевой синдром с диареей, без примеси крови в кале [11], что наблюдалось в рассмотренном нами клиническом примере. Однако специальных исследований продолжительности дебюта не прово-

дилось. В подобных случаях ЯК рассматривают как диагноз, не поставленный своевременно из-за стертой клинической картины (воспалительное заболевание кишечника «под маской» СРК) либо недостаточного обследования пациента [4, 11].

Согласно другой концепции, СРК и ЯК — различные по выраженности проявления универсального патологического процесса в кишечнике [5, 12]. В пользу данной теории свидетельствует неоднородность популяции пациентов с СРК [6, 7]. До 70% пациентов имеют нерефрактерное течение заболевания [13]. В данной группе пациентов симптоматика СРК выражена умеренно, явления хронического воспаления минимальной активности в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) выявляются примерно в 50% случаев, преимущественно при СРК с диареей [7]. Это лица, однажды получившие консультацию врача, имеющие хорошее качество жизни и возможность проводить терапию «по требованию» [7].

Около 10% пациентов с СРК имеют рефрактерное течение заболевания, неоднократно обращаются к врачам, попадают в категорию «трудных больных». В данной группе пациентов отмечена низкая эффективность терапии при хорошей приверженности лечению [1, 13, 14]. При рефрактерном СРК более 60% пациентов наряду с персистирующей клинической симптоматикой имеют явления минимального воспаления и атрофии СОТК, более типичные для СРК с диареей [7, 13, 14].

В качестве общих механизмов СРК и ЯК рассматривают генетические факторы, общие триггеры, сходные изменения кишечной микробиоты, структуры и эпителиальной проницаемости СОТК, иммунного ответа [5, 10, 12].

Описаны общие генетические факторы при СРК и ЯК [15–17]. Данные заболевания традиционно относят к числу мультифакториальных, в развитии которых имеют значение межгенные и ген-средовые взаимодействия [1, 2]. По мнению исследователей, развитие СРК и ЯК обусловлено аддитивными генетическими эффектами, поэтому предпочтителен комплекс-

ный подход, одновременное изучение нескольких функционально значимых генов [13, 14]. Считается, что генетическая предрасположенность может влиять на фенотип заболевания, в т.ч. на возраст дебюта, протяженность, характер течения, ответ на терапию и другие клинические особенности [8, 17, 18]. Вместе с тем сведения о сходстве генетических маркеров СРК и ЯК достаточно противоречивы [19, 20].

В качестве генов – кандидатов данных заболеваний рассматриваются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов, участвующих в реализации иммунного ответа, связанных с проницаемостью слизистой оболочки и барьерной функцией толстой кишки [5, 15, 17]. В качестве наследственных факторов, ассоциированных с развитием СРК, описаны SNP: CD14 – 159 C>T (rs2569190); TNF- α – 308 G>A (rs1800629); IL17A – 197 G>A (rs2275913); TLR2 Arg753Gln G>A (rs5743708); TLR4 Asp299Gly A>G (rs4986790), TLR9 T-1237C (rs5743836), TLR9 G2848A (rs352140) [13, 21].

В отношении риска развития ЯК, в т.ч. с ранним дебютом, тяжелым течением, формированием псевдополипов толстой кишки, описаны SNP: TNF- α (–G308A), TNF- α (–238G/A), CD14 (–C260T), OCTN1 (L503F), NOD2/CARD15 (Arg702Trp), (Gly908Arg) (Leu3020insC), TLR2(Arg753Gln, rs5743708) [22, 23].

В качестве триггерных факторов ЯК и СРК описывают роль инфекционных агентов и дисбиотических нарушений [24, 25].

При СРК описывают недостаточное разнообразие и нестабильность состава кишечной микробиоты, приобретающее особое патогенетическое значение в развитии ПИ-СРК, который диагностируется в случае появления симптоматики в течение 3 месяцев после перенесенной острой кишечной инфекции [24]. При нерезрактерном СРК нарушения микробного пейзажа толстой кишки выявляются у 43% пациентов, при резрактерном варианте – у 63% [14]. К предикторам ПИ-СРК относятся продолжительность острой диареи более 1 недели, боли в животе, потеря веса, рвота, примесь крови в кале во время острой кишечной инфекции,

женский пол, возраст до 30 лет, длительная антибиотикотерапия [6, 14, 25]. Для пациентов с ПИ-СРК типичны повышенная восприимчивость к стрессу, высокий уровень депрессии, соматизации, тревоги; наличие тревожного, ипохондрического расстройства в анамнезе рассматривают в качестве неблагоприятного фактора дебюта и течения ПИ-СРК [6, 24].

При ЯК описаны сходные с СРК изменения микробиоты, сохраняющиеся в периоде ремиссии заболевания: снижение разнообразия состава микробиоты, уменьшение числа комменсальных бактерий (*Firmicutes*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*), увеличение количества бактерий, обладающих потенциально патогенными свойствами (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *E. coli*) [24–26]. Патогенная микрофлора кишечника при ЯК рассматривается в качестве триггера заболевания, запускающего каскад нарушений иммунного ответа и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [24, 26].

В патогенезе СРК и ЯК имеет значение синдром нарушенной эпителиальной проницаемости толстой кишки, изменение экспрессии сигнальных рецепторов (toll-подобные рецепторы клеточной мембраны – TLR-2 и TLR-4), нарушение функции плотных межклеточных контактов, снижение экспрессии белков окклюдина (occludin), клаудинов (claudin-1), α -катенина [27–29]. При СРК и ЯК обнаружены сходные профили экспрессии провоспалительных цитокинов в кишечной стенке (TNF- α , IL-1, IL-6), высвобождение биологически активных веществ (гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), что приводит к формированию воспалительных изменений СOTК различной степени выраженности [30–32].

При эндоскопии у пациентов СРК толстая кишка макроскопически интактна. При морфологическом исследовании у части пациентов верифицируют явления неспецифического воспаления СOTК минимальной степени активности (low-grade mucosal inflammation) [6, 25, 33]. При нерезрактерном варианте СРК явле-

ния хронического неспецифического низкоактивного воспаления СOTК выявляют у 34% пациентов, при резрактерном варианте СРК – у 61% [14]. Предполагается взаимосвязь морфологических изменений СOTК с висцеральной гиперчувствительностью, моторными нарушениями и длительной персистенцией клинической симптоматики [14, 30].

Воспаление при ЯК имеет аутоиммунный генез, при гистологическом исследовании выявляются кровоизлияния в собственную пластинку слизистой оболочки с субэпителиальным скоплением эритроцитов и плазматических клеток, периваскулярный отек, очаговая лимфоидная, эозинофильная, лимфоцитарная инфильтрация, деформация крипт, крипт-абсцессы [2, 3, 31].

В связи со сходством некоторых факторов патогенеза СРК и ЯК принципиально значимым становится поиск биологических маркеров, ассоциированных с СРК и ЯК [8, 34, 35].

В настоящее время клиницистами не предложено информативных биомаркеров СРК. В качестве потенциальных биомаркеров СРК рекомендуют полиморфизм генов интерлейкинов и toll-подобных рецепторов, экспрессию toll-подобных рецепторов в моноцитах крови, дисбиотические изменения [24, 35]. Однако данные маркеры не нашли пока применения в повседневной клинической практике.

В качестве универсальных маркеров воспаления используют показатели СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) [34, 35]. Традиционно считается, что при СРК в отличие от ЯК данные показатели мало изменяются [1, 35]. Вместе с тем у части пациентов с СРК уровень СОЭ повышен более 24 мм/ч, что коррелирует со снижением качества жизни и подтверждает косвенно концепцию хронического персистирующего низкоактивного воспаления СOTК при СРК [30]. Уровень СРБ при СРК остается в пределах референсных значений, но значимо превышает соответствующий показатель у здоровых лиц [36].

В качестве биомаркеров СРК рассматривают хромогранины А, В, секретогранин II, III (в крови, кале) –

это высокомолекулярные белки, выявляемые в клетках диффузной эндокринной системы кишечника, а также в нервных и иммунных клетках. Опубликованы данные о повышении уровня гранинов в крови, кале и колоноцитах при СРК, а также о неоднородности самой группы пациентов с СРК по содержанию данных биологически активных веществ [33, 35, 37]. Более высокие показатели гранинов отмечены у лиц с постинфекционным СРК [37, 38].

В качестве биомаркеров ПИ-СРК предлагают использовать количественную плотность тучных клеток и колоноцитов, иммунопозитивных к активируемому протеазам рецепторам 2 (АПР-2) [35]. Данные маркеры ассоциированы с кишечной проницаемостью, иммунной активацией [6, 24].

Перспективной считается разработка комбинаций биомаркеров, «диагностических панелей» СРК [35].

К неинвазивным биомаркерам ЯК, коррелирующим с активностью иммунного воспаления в СOTК, относят фекальный кальпротектин, пируваткиназу типа М2 (ПК-М2), лактоферрин, кальгранулин С, лейкоциты, меченные изотопом индия ^{111}In [8, 39, 40].

Фекальный кальпротектин (ФК) — наиболее популярный и используемый в практике биомаркер активности воспалительного процесса в кишечнике [41]. Уровень ФК связан с эндоскопической и гистологической активностью ЯК; описаны противовоспалительные, антипролиферативные, антимикробные, иммунорегуляторные свойства ФК [41–43]. Считают, что умеренное повышение показателя характеризует воспаление СOTК низкой степени активности при целиакии, аутоиммунном гастрите, эозинофильном, лимфоцитарном колите, дивертикулярной болезни [42–44].

Вопрос о референсных значениях кальпротектина при ВЗК и СРК остается предметом дискуссий [5]. В качестве порогового определен уровень ФК 50 мкг/г и менее, который коррелирует с отсутствием кишечного воспаления. Значение ФК 50–100 мкг/г характерно для СРК, ассоциировано с воспалением низкой степени активно-

сти в СOTК, нарушением кишечного биоценоза, жалобами на диарею, метеоризм и недостаточной эффективностью терапии [5, 12, 44]. Уровень ФК 100–250 мкг/г считается характерным для ремиссии ЯК, более 250 мкг/г — для активного течения ЯК [5, 34].

Кроме того, для дифференциальной диагностики ЯК и СРК предложены исследования экспрессии белков плотных соединений *zonula occludens-1*, уровень α_1 -антитрипсина, α -катенина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Ngal), винкулина в крови и в слизистой оболочке кишки [45–47].

Активно обсуждается СРК-подобная симптоматика у пациентов с верифицированным ЯК в стадии ремиссии [4, 5, 48].

СРК-подобные симптомы при ЯК чаще выявляют у женщин, обнаружена их связь с высоким уровнем тревоги и депрессии, дополнительным снижением качества жизни [49, 50].

Однозначной трактовки СРК-подобной симптоматики в настоящее время не предложено. Указанные симптомы рассматривают как проявления активности ЯК, особой формы (фенотипа) заболевания либо перекреста СРК и ЯК (overlap-синдром) [4, 5, 49].

Для дифференциальной диагностики исследуют ФК [5, 42, 49]. Повышение показателя свидетельствует об активном течении ЯК и необходимости коррекции противовоспалительной терапии [5, 49].

Вместе с тем у 38% пациентов с ЯК в стадии ремиссии описана СРК-подобная симптоматика при нормальном уровне ФК [5, 12]. В подобных случаях отсутствует корреляция между активностью ВЗК и появлением СРК-подобных симптомов [50, 51]. В данной группе пациентов СРК-подобные симптомы развиваются вне зависимости от характера течения ЯК, протяженности поражения, продолжительности ремиссии, варианта терапии. Предполагают, что в основе данного феномена — особый фенотип заболевания, который описывают термином «синдром раздраженного воспалительного кишечника» (irritable inflammatory bowel syndrome) [5, 49, 52].

Предполагают, что у пациента с ЯК некоторые компоненты оси головной мозг—кишечник являются заранее «подготовленными», или раздраженными, что приводит к изменению кишечной моторики, висцеральной чувствительности и реализуется в форме СРК-подобных симптомов в стадии ремиссии ЯК [5, 12].

СРК-подобные жалобы у пациентов в ремиссии ЯК могут рассматриваться в рамках синдрома перекреста ВЗК и СРК (overlap), т.е. как проявление истинного СРК, который «наложился» на течение ЯК. В данном контексте воспаление СOTК при СРК рассматривается как слабовыраженное и потому не имеющее связи с ЯК [5, 49]. В качестве терапии первого выбора в подобных случаях ориентируются на клинические рекомендации по СРК. Подобный подход к лечению снижает интенсивность воспаления и пролонгирует ремиссию [48, 52].

Заключение

Взаимосвязи СРК и ЯК окончательно не выяснены. Универсальными для обеих нозологий становятся некоторые триггеры, механизмы развития и клинические характеристики данных заболеваний. Рассмотренный нами клинический пример, с одной стороны, иллюстрирует сходство дебюта ЯК и ПИ-СРК, что в отсутствие стандартного обследования (фиброскопия с биопсией) привело к гиподиагностике. С другой стороны, абдоминальная боль и учащение стула, появляющиеся у пациентки в стадии ремиссии ЯК при нормальном уровне фекального кальпротектина, могут представлять СРК-подобную симптоматику и проявление синдрома перекреста (overlap) ЯК и СРК.

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Синдром раздраженного кишечника» (утв. Минздравом России). 2021. [Clinical guidelines «Irritable bowel syndrome» (approved by the Ministry of Health of Russia). 2021. (In Russ.)]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_388804/
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. [и др.] Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin YU.A., Belousova E.A., et al. Draft Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis. *Koloproktologiya*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.)]. Doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
3. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(3):748–764. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
4. Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):43–8. [Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E. Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: Overlap of Two Nosological Forms or Two Variants of the Same Disease? *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019;29(5):43–8. (In Russ.)]. Doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-43-48
5. Погромов А.П., Ташчян О.В., Мнацаканян М.Г., и др. Спорные вопросы патогенеза и диагностики синдрома раздраженного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника с СРК-подобными симптомами. Клиническая медицина. 2016;94(10):795–800. [Pogromov A.P., Tashchyan O.V., Mnatsakanyan M.G., et al. Debatable aspects of pathogenesis and diagnostics of irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory intestinal diseases with IBS-like diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(10):795–800. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-10-795-800.
6. Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: эпидемиологические и патогенетические аспекты. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;14(1):53–60. [Tikhonova T.A., Kozlova I.V. Irritable bowel syndrome: epidemiological and pathogenetic aspects. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(1):53–60. (In Russ.)].
7. Козлова И.В., Тихонова Т.А., Крылова Ю.С. Рефрактерный вариант синдрома раздраженного кишечника: психологические характеристики пациентов и морфометрические особенности компонентов диффузной эндокринной системы. *Терапия*. 2019;5(3):26–31. [Kozlova I.V., Tikhonova T.A., Krylova Yu.S. Refractory irritable bowel syndrome in adults: psychological characteristics, morphometric aspects of the diffuse endocrine system. *Terapiya*. 2019;5(3):26–31. (In Russ.)].
8. Biasi D., Lee J.C., Noor N.M., et al. A blood-based prognostic biomarker in IBD. *Gut*. 2019;68(8):1386–95. Doi: 10.1136/gutjnl-2019-318343.
9. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. Doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
10. Ishihara S., Kawashima K., Fukuba N., et al. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission: Association with Residual Colonic Inflammation. *Digestion*. 2019;99(1):46–51. Doi: 10.1159/000494412.
11. Бакшт А.Е., Белобородова Э.И., Бурковская В.А. и др. Прогнозирование протяженности поражения толстой кишки при язвенном колите в зависимости от варианта дебюта заболевания. Сибирский медицинский журнал. 2011;1:62–3. [Baksh A.E., Beloborodova E.I., Burkovskaya V.A., et al. Prediction of the length of the colon lesion in ulcerative colitis depending on the variant of the disease onset. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;1:62–3. (In Russ.)].
12. Quigley E.M. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):199–212. Doi: 10.1177/1756283X15621230.
13. Тихонова Т.А., Козлова И.В., Федотов Э.А. Генетические и психологические предпосылки к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 162 (2):68–74. [Tikhonova T.A., Kozlova I.V., Fedotov E.A. Genetic and psychological prerequisites for development of refractory variant of irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;162(2): 68–74. (In Russ.)]. Doi: 10.31146/1682-8658ecg-162-2-68-74.
14. Тихонова Т.А., Козлова И.В., Федотов Э.А. Клинико-микробиологические особенности и полиморфизм гена Toll-подобного рецептора при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника. Современные проблемы науки и образования (сетевое издание). 2019;1:14. [Tikhonova T.A., Kozlova I.V., Fedotov E.A. Clinical and microbiological features and polymorphism of Toll-like receptor gene with different variants of irritable bowel syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (online edition)* 2019;1:14. (In Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.28534.
15. Семенова Е.В., Иванов А.В. В поисках оптимальной панели исследований одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;8(132):30–9. [Semenova E.V., Ivanov A.V. Toward the optimal snp research panel in irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;8(132):30–9. (In Russ.)].
16. Ledergerber M., Lang B.M., Heinrich H., et al. Abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease: association with single-nucleotide polymorphisms prevalent in irritable bowel syndrome and clinical management. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):53. Doi: 10.1186/s12876-021-01622-x.
17. Bordon Y. Bad mutants in IBD. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):73. Doi: 10.1038/s41577-019-0272-y.
18. Crowley E., Warner N., Pan J., et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2208–20. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.023.
19. Prager M., Buettner J., Buening C. Genes involved in the regulation of intestinal permeability and their role in ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2015;16(12):713–22. Doi: 10.1111/1751-2980.12296.
20. Shiotani A., Kusunoki H., Kimura Y., et al. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2314–23. Doi: 10.1007/s10620-013-2677-y.
21. Ivanov A.V. Towards of an Optimal Testing Panel for Single Nucleotide Polymorphisms in Irritable Bowel Syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology*. 2017; 112:51476. Doi: 10.1038/ajg.2017.336.
22. Smillie C.S., Biton M., Ordovas-Montanes J., et al. Intra- and Inter-cellular Rewiring of the Human Colon during Ulcerative Colitis. *Cell*. 2019;178(3):714–30. e22. Doi: 10.1016/j.cell.2019.06.029.
23. Dorofeyev A.E., Dorofeyeva A.A., Kiriyan E.A., et al. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wlad Lek*. 2020;73(1):87–90.
24. Pike B., Raden K., Alcalá A., et al. Immunological biomarkers in postinfectious irritable bowel syndrome. *J Travel Med*. 2015;22(4):242–50. Doi: 10.1111/jtm.12218.
25. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):133–46. Doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.

26. Baumgartner M., Lang M., Holley H., et al. Mucosal Biofilms Are an Endoscopic Feature of Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1245–1256.e20. Doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.024.
27. Hanning N., Edwinston A.L., Ceuleers H., et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821993586. Doi: 10.1177/1756284821993586.
28. Золотова Н.А., Архивева Х.М., Зайратьянц О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 162(2):4–13. [Zolotova N.A., Arkhrieva Kh.M., Zayratyants O.V. Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;162(2):4–13. (In Russ.)]. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
29. Katinios G., Casado-Bedmar M., Walter S.A., et al. Increased Colonic Epithelial Permeability and Mucosal Eosinophilia in Ulcerative Colitis in Remission Compared With Irritable Bowel Syndrome and Health. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(7):974–84. Doi: 10.1093/ibd/izx328.
30. Sinagra E., Pompei G., Tomasello G., et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2242–55. Doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2242.
31. Yao D., Dong M., Dai C., et al. Inflammation and Inflammatory Cytokine Contribute to the Initiation and Development of Ulcerative Colitis and Its Associated Cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(10):1595–1602. Doi: 10.1093/ibd/izx149. PMID: 31287863.
32. Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(1):1–10. Doi: 10.1515/jbcpp-2018-0036.
33. Berg L.K., Goll R., Fagerli E., et al. Intestinal inflammatory profile shows increase in a diversity of biomarkers in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(5):537–42. Doi: 10.1080/00365521.2020.1754455.
34. Dragoni G., Innocenti T., Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig Dis*. 2021;39:190–203. Doi: 10.1159/00051164.
35. Ахмедов В.А., Саргсян А.К., Гаус О.В. Перспективы использования биомаркеров в диагностике синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;175(3):94–101. [Akmedov V.A., Sargsyan A.K., Gaus O.V. Prospects for the use of biomarkers in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;175(3):94–101. (In Russ.)]. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-94-101.
36. Hod K., Ringel-Kulka T., Martin C.F., et al. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):227–32. Doi: 10.1097/MCG.0000000000000327.
37. Pletkosc S., Plavsic I., Hauser G., et al. Fecal Calprotectin and serum chromogranin A as potential biomarkers of irritable bowel syndrome symptom severity. *Med Hypotheses*. 2015;85(3):339–42. Doi: 10.1016/j.mehy.2015.06.008.
38. Shulman R.J., Öhman L., Stridsberg M., et al. Evidence of increased fecal granins in children with irritable bowel syndrome and correlates with symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(1):e13486. Doi: 10.1111/nmo.13486.
39. Sands B.E. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1275–85.e2. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.
40. Nernakayala D.R., Cash B.D. Excluding inflammatory bowel disease in the irritable bowel syndrome patient: how far to go? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(1):58–62. Doi: 10.1097/MOG.0000000000000493.
41. Ricciuto A., Griffiths A.M. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(5):307–20. Doi: 10.1080/10408363.2019.1619159.
42. Ayling R.M., Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem*. 2018;87:161–90. Doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005.
43. D'Amico F., Boriovás S., Danese S., et al. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):689–98. Doi: 10.1111/apt.15662.
44. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218–24. Doi: 10.1002/ibd.22917.
45. Thorsvik S., Damås JK, Granlund AV, et al. Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):128–135. Doi: 10.1111/jgh.13598.
46. Eissa N., Hussein H., Bshikudi D.M., et al. Interdependence between Chromogranin-A, Alternatively Activated Macrophages, Tight Junction Proteins and the Epithelial Functions. A Human and In-Vivo/In-Vitro Descriptive Study. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7976. Doi: 10.3390/ijms21217976.
47. Petkov V., Schütz B., Eisenwagen S., et al. PMA-zeolite can modulate inflammation associated markers in irritable bowel disease - an explorative randomized, double blinded, controlled pilot trial. *Neuro Endocrinol Lett*. 2021;42(1):1–12.
48. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. СРК-подобные расстройства в практике клинициста: пособие для врачей. М.: Прима Принт; 2019. 44 с. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. et al. IBS-like disorders in the practice of the clinician: a guide for physicians. M.: Prima-Print, 2019. 44 p. (In Russ.)].
49. Fairbrass K.M., Costantino S.J., Gracie D.J., et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(12):1053–62. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30300-9.
50. Perera L.P., Radigan M., Guilday C., et al. Presence of Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Quiescent Inflammatory Bowel Disease Is Associated with High Rate of Anxiety and Depression. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1923–1928. Doi: 10.1007/s10620-019-05488-8.
51. Sezgin O., Boztepe B., Üçbilek E., et al. Irritable Bowel Syndrome on Inflammatory Bowel Disease in Deep Remission: No Relation with Remission Deepening and Inflammation. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(10):870–78. Doi: 10.5152/tjg.2021.20806.
52. Gajula P., Quigley E.M. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(2):107–15. Doi: 10.23736/S1121-421X.19.02559-5.

Поступила / Received: 29.12.2021

Принята в печать / Accepted: 11.02.2022

Автор для связи: Татьяна Андреевна Тихонова, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия; jdpisma@mail.ru

Corresponding author: Tatyana A. Tikhonova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; jdpisma@mail.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

И.В. Козлова, <https://orcid.org/0000-0002-9421-5146>

Т.А. Тихонова, <https://orcid.org/0000-0002-0981-1083>; eLibrary SPIN: 4101-1360

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.2.81-87>

Гипертриглицеридемический панкреатит: клинический случай

М.В. Малых¹, К.А. Никольская², Л.В. Винокурова¹, К.А. Лесько¹, Н.В. Бойко¹, Н.А. Савенкова¹,
 А.В. Андрианов¹, Д.С. Бордин^{1,2,3}, Е.А. Дубцова¹

¹ Московский научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a clinical case

M.V. Malykh¹, K.A. Nikolskaya¹, L.V. Vinokurova¹, K.A. Lesko¹, N.V. Boyko¹, N.A. Savenkova¹,
 A.V. Andrianov¹, D.S. Bordin^{1,2,3}, E.A. Dubtsova¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ Tver State Medical University, Tver, Russia

Обоснование. Панкреатит, развивающийся на фоне гипертриглицеридемии, возникает достаточно редко, однако характеризуется тяжелым течением. В развитии заболевания участвуют метаболические и алиментарные факторы. Рецидивирующее течение гипертриглицеридемического панкреатита (ГТПП) приводит к формированию фиброза паренхимы поджелудочной железы и снижению ее экзо- и эндокринной функций.

Описание клинического случая. Представлено клиническое наблюдение рецидивирующего течения панкреатита на фоне гипертриглицеридемии, сочетающегося с развитием коморбидной патологии, у мужчины 30 лет. Трудность в постановке диагноза ГТПП в данном примере заключалась в сочетании умеренной гиперхолестеринемии с высоким уровнем триглицеридов и неизменными показателями амилазы крови и мочи в период обострения.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики ГТПП в силу особенностей клинического течения заболевания, обусловленных сочетанным влиянием пищевых факторов и дислипидемии. Достижение положительной клинико-лабораторной динамики, регресс эпизодов обострения требуют проведения комплексной этиопатогенетической терапии, а также соблюдения диетических рекомендаций.

Ключевые слова: гипертриглицеридемический панкреатит, гипертриглицеридемия, дислипидемия

Для цитирования: Малых М.В., Никольская К.А., Винокурова Л.В., Лесько К.А., Бойко Н.В., Савенкова Н.А., Андрианов А.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А. Гипертриглицеридемический панкреатит: клинический случай. Фарматека. 2022;29(2):81–87. doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.81-87

Background. Pancreatitis, which develops against the background of hypertriglyceridemia, occurs quite rarely, but is characterized by a severe course. Metabolic and nutritional factors are involved in the development of the disease. The recurrent course of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis (HTIP) leads to the formation of fibrosis of the pancreatic parenchyma and a decrease in its exo- and endocrine functions.

Description of the clinical case. A clinical case of a recurrent course of pancreatitis against the background of hypertriglyceridemia, combined with the development of comorbid pathology, in a 30-year-old man is presented. The difficulty in diagnosing HTIP in this case was associated with the combination of moderate hypercholesterolemia with high triglyceride levels and unchanged blood and urine amylase levels during the exacerbation period.

Conclusion. This clinical case demonstrates the difficulties in diagnosing HTIP due to the features of the clinical course of the disease, due to the combined influence of nutritional factors and dyslipidemia. Achieving positive clinical and laboratory dynamics, regression of exacerbation episodes require complex etiopathogenetic therapy, as well as adherence to dietary recommendations.

Keywords: hypertriglyceridemic pancreatitis, hypertriglyceridemia, dyslipidemia

For citations: Malykh M.V., Nikolskaya K.A., Vinokurova L.V., Lesko K.A., Boyko N.V., Savenkova N.A., Andrianov A.V., Bordin D.S., Dubtsova E.A. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a clinical case. Farmateka. 2022;29(2):81–87. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.2.81-87

Введение

Гипертриглицеридемия (ГТГ), включая хиломикронемия, является этиологическим фактором (от 1 до 12%) острого панкреатита (ОП) [1], занимая третье место после его билиарной и алкогольной этиологии [2]. По данным

многоцентрового ретроспективного исследования отмечено увеличение распространенности гипертриглицеридемического ОП за последние 20 лет [3, 4]. По сравнению с ОП, связанным с этиологическими факторами, такими как алкоголизм и билиарная патология, раз-

витие ОП на фоне ГТГ характеризуется формированием большего количества осложнений и более высоким уровнем смертности [5]. Кроме того, чаще развивается деструктивный ОП [6].

Гипертриглицеридемический ОП часто протекает с развитием тяжелых

осложнений, формированием обширных очагов панкреонекроза, а также полиорганной недостаточности [7, 8].

Согласно американским и европейским рекомендациям, риск развития ОП увеличивается при уровне триглицеридов (ТГ) более 10 ммоль/л [9–11], а инициация профилактической гиполлипидемической терапии рекомендуется при уровне ТГ более 5,65 ммоль/л [12]. Шведское проспективное когортное исследование [13] с участием 33 346 человек и шотландское исследование [14], включившее 67 269 человек, показали, что риск развития ОП увеличивается в 1,5 раза при уровне ТГ более 1,6–1,7 ммоль/л.

В развитии гипертриглицеридемического панкреатита (ГТПП) большое значение имеют метаболические (сахарный диабет, ожирение), гормональные (гипотиреоз), генетические, алиментарные (употребление жирной пищи, алкоголя) факторы [15–19]. Несмотря на то что основным источником ТГ является пища, наиболее частой причиной ГТГ служит нарушение регуляции эндогенной продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых ТГ. Это может вызывать либо повышение только ЛПОНП при гиперлипидемии IV типа, либо ЛПОНП и хиломикроннов при гиперлипидемии V типа. Эндогенная ГТГ, как правило, связана с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, чаще всего вызванной ожирением, приемом жирной пищи и/или алкоголя, а также применением определенных лекарств (экзогенные эстрогены, тамоксифен, ретиноиды, тиазиды, хлорталидон, β-адреноблокаторы (неселективные и кардиоселективные), ингибиторы протеаз (особенно ритонавир), инфузии пропофола) [20].

Особенностью патогенеза ГТПП является развитие ишемии и ацидоза ткани поджелудочной железы в результате повреждения сосудистого эпителия большим количеством свободных жирных кислот, мицелярными структурами, а также эмболизации капилляров из-за повышенной вязкости плазмы. Ишемия и ацидоз поджелудочной железы приводят к внутрипротоковой активации трипсиногена [21].

В результате рецидивирующего течения панкреатита разрушается паренхима поджелудочной железы с развитием фиброза, с течением времени приводящая к экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы [22].

В лечении ГТПП помимо общепринятых методов (инфузионная дезинтоксикационная, симптоматическая терапия) [23–25] необходимо проведение мероприятий, направленных на снижение уровня ТГ в сыворотке [26]. В настоящее время нет установленных руководств по лечению ГТПП, хотя различные методы лечения, такие как терапия инсулином, гепарином, антигиперлипидемическими препаратами, включая фибровые кислоты и омега-3 жирную кислоту, проведение сеансов плазмафереза, были успешно применены для снижения уровня ТГ в сыворотке у пациентов с ГТГ [27, 28].

Для успешного лечения необходимы соблюдение диеты, исключение употребления алкоголя, снижение массы тела, прекращение приема лекарств, способствующих ГТГ, медикаментозный контроль сахарного диабета и гипотиреоза [29, 30]. Два мета-анализа показали значительную корреляцию между снижением массы тела и уровнем ТГ в плазме [31, 32].

Для снижения и поддержания уровня ТГ в референсных значениях необходимо проведение патогенетической терапии, направленной на уменьшение выработки ЛПОНП и предотвращение развития тяжелой ГТГ. Производные фибриновой кислоты или фибраты (гемфиброзил, фенофибрат, клофибрат) представляют собой класс препаратов, которые снижают уровень ТГ в плазме и одновременно повышают уровень липопротеидов высокой плотности. Это препараты первого ряда для лечения первичной ГТГ [20]. Производные фибриновой кислоты действуют через различные механизмы, снижая уровни ТГ. Фибраты снижают синтез ТГ в печени, индуцируя поглощение жирных кислот в печени, увеличивают элиминацию частиц ЛПНП, уменьшают обмен нейтральных липидов между ЛПОНП и ЛПВП, а также стимулируют обратный транспорт холестерина [33].

Другой группой препаратов, которые используются для лечения ГТПП, являются статины, тормозящие синтез холестерина. К доступным в настоящее время статинам относятся аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин и флувастатин. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что использование статинов способствует снижению риска ОП у пациентов с нормальным или несколько повышенным уровнем ТГ [34]. Кроме того, для достижения дополнительного синергетического эффекта наиболее эффективно комбинированное использование фибратов и статинов [35].

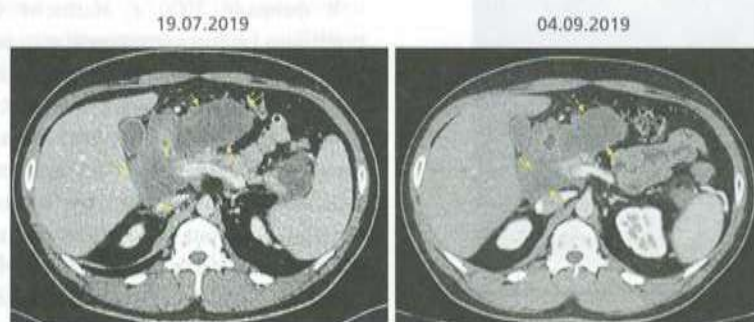
Клиническое наблюдение

Представляем клиническое наблюдение случая рецидивирующего панкреатита на фоне ГТГ. Наблюдение демонстрирует влияние метаболических нарушений на тяжесть течения ОП, а также необходимость тщательного изучения анамнеза заболевания и комплексного обследования пациента.

Пациент 30 лет в августе 2019 г. был госпитализирован в отделение патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова с жалобами на периодические интенсивные боли в левом подреберье, появляющиеся на фоне погрешности в диете (в частности, после употребления жирной пищи), а также на периодические боли в области первого пястно-фалангового сустава правой стопы, усиливающиеся при ходьбе.

Из анамнеза известно, что пациент с юношеского возраста имел избыточную массу тела (ИМТ 29,4 кг/м²). С 2013 г. пациента беспокоят интенсивные боли в верхних отделах живота, рвота после приема жирной пищи. Неоднократно получал стационарное лечение. При обследовании по результатам инструментальных исследований (УЗИ, МСКТ брюшной полости) определялись признаки острого панкреатита, однако показатели амилазы крови и мочи были в пределах референсных значений. В мае 2019 г. появились интенсивные боли в верхних отделах живота после употребления жарен-

Рис. 1а. Перипанкреатически в области головки и хвоста определяется группа кистозных структур (указаны стрелками), размером на уровне головке 50×56 мм (была 55×58 мм) и 68×43 мм (была 55×58 мм) – охватывают вертикальную часть двенадцатиперстной кишки без признаков ее стеноза; на уровне хвоста 36×33 мм (было 30×31 мм); заполнены неоднородным содержимым (15–28 Н), стенки тонкие. В области верхней части сальниковой сумки более мелкая киста размером 19×24 мм (без изменений). При внутривенном контрастировании КП не накапливают. Главный панкреатический проток не расширен. Перипанкреатическая клетчатка уплотнена, без признаков выраженной инфильтрации.



ной пищи. Бригадой СМП госпитализирован в стационар. По данным УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографией, отмечены признаки панкреонекроза, постнекротических кист хвоста поджелудочной железы. Лабораторно выявлена гипертриглицеридемия 9,08 ммоль/л, гипергликемия до 9 ммоль/л, повышение диастазы мочи до 20 тыс. ЕД/л. После проведенной консервативной терапии болевой синдром купирован. Амбулаторно выполнена лабораторная диагностика экзо- и эндокринной функций поджелудочной желе-

зы: анализ крови на инсулин – 22,2 мкЕД/мл (референсные значения – 2,6–22,9), С-пептид – 4,28 нг/мл (референсные значения – 1,10–4,4), анализ кала на панкреатическую эластазу – 500 мкг/г (референсные значения более 200). Также стоит отметить, что у пациента имелся отягощенный наследственный анамнез: у отца атеросклероз коронарных артерий, сахарный диабет 2 типа, подагра.

При объективном осмотре пациент удовлетворительного питания, ИМТ – 24,9 кг/м² на момент госпитализации в МКНЦ им. А.С. Логинова. Отмечалась

болезненность при пальпации в эпигастрии и левом подреберье. По другим органам и системам без особенностей.

В биохимическом анализе крови выявлена ГТГ до 12,66 ммоль/л (в норме до 1,70 ммоль/л), гиперхолестеринемия 6,03 ммоль/л, при этом показатели ЛПВП и ЛПНП были в пределах референсных значений, также отмечено повышение уровня мочевой кислоты до 571,6 мкмоль/л (табл. 1). По данным УЗИ визуализированы постнекротические кисты в проекции сальниковой сумки, экстрапанкреатические скопления жидкости забрюшинно и инфильтративные изменения парапанкреатической клетчатки, выраженный билиарный сладж в желчном пузыре. При МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием – состояние после панкреонекроза, картина формирующихся постнекротических кист поджелудочной железы (в области головки 50×56 и 68×43 мм, на уровне хвоста 36×33 мм), при сравнении с МСКТ отмечено уменьшение их размеров, признаки гепатомегалии, спленомегалии, холецистита (рис. 1а, б). По результатам ЭГДС – недостаточность кардии, поверхностный гастрит; данных за эрозивно-язвенные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта не получено.

Принимая во внимание результаты УЗИ и МСКТ, по данным которых отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров постнекро-

Таблица 1. Изменения лабораторных показателей с момента начала заболевания

Показатели	Дата обследования								Единицы измерения
	25.10.16	20.05.19	24.05.19	31.05.19	10.06.19	11.07.19	26.08.19	03.09.19	
Гемоглобин	149	161	110	108	109	148	-	150	г/л
Лейкоциты	10,2*	9,7*	12,3*	10,8*	5,2	5,7	-	6,56	10 ⁹ /л
СОЭ	-	41*	62*	57*	36*	12	-	19	мм/ч
АСТ	25,2	101	81,4	37	27	25	26,3	-	ЕД/л
АЛТ	35,2	38	118,4	41	38	51	41,6	-	ЕД/л
ЩФ	60,7	58,5	109	-	82	89	73,1	-	ЕД/л
ГГТП	-	-	228	151	76	39	44,3	-	ЕД/л
Амилаза крови	-	456*	33	46	60	51	45,7	-	ЕД/л
Липаза	-	-	144,3	-	112	-	-	-	ЕД/л
ХС	-	-	9,14*	4,11	4,67	5,83	6,06*	6,03*	ммоль/л
ТГ	-	-	9,16*	5,66*	8,58*	9,8*	8,9*	12,66*	ммоль/л
ЛПНП	-	-	1,77*	-	1,27	-	2,08*	2,98*	ммоль/л
ЛПВП	-	-	0,19	-	0,48	-	0,72	0,56	ммоль/л
СРБ	169,35*	-	403,76*	5,66	4,62	0,67	2,8	4,9	Мг/л
Глюкоза	6,6	7,93	6,68	5,88	5,57	-	5,2	-	ммоль/л
Мочевая кислота	554,8*	-	344	-	398	-	571,6*	335,3	мкмоль/л
Амилаза мочи	1797,8*	2025,5*	-	-	-	-	-	-	ЕД/л

* Показатели, превышающие норму.

Рис. 1б. Стрелки указывают на уменьшение зоны инфильтрации и начало формирования кистозных структур

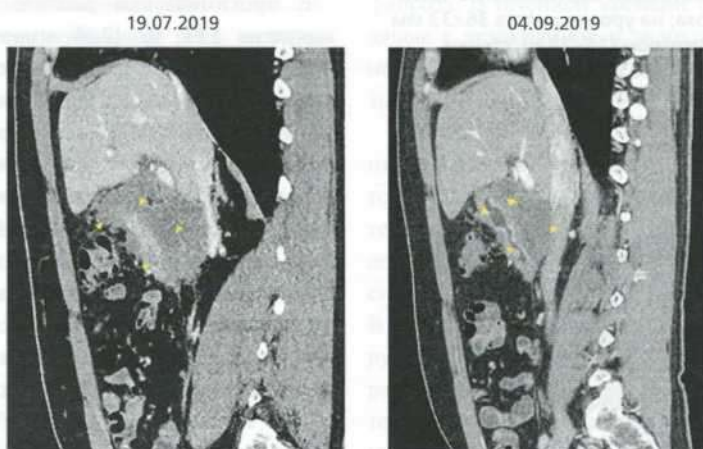
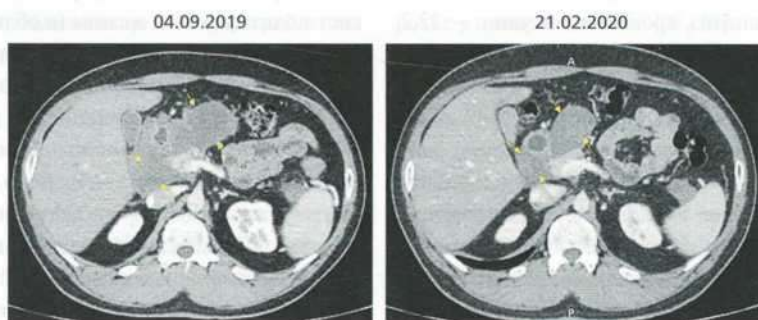


Рис. 2а. Отмечается уменьшение размеров постнекротических кист



тических кист поджелудочной железы и инфильтрации парапанкреатической клетчатки, отсутствие скоплений свободной жидкости, проведение хирургического лечения на тот момент не было показано, продолжена консервативная терапия.

Помимо абдоминальных болей пациента беспокоили боли в пястно-фаланговом суставе первого пальца стопы при ходьбе. Из анамнеза также известно, что неоднократно отмечалось повышение уровня мочевой кис-

лоты и имеется отягощенный наследственный анамнез – отец страдает подагрой. Связь повышения уровня мочевой кислоты с характерным воспалением I пястно-фалангового сустава стопы позволила установить диагноз «подагра, подагрический артрит»; к лечению добавлен аллопуринол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В связи с выявленным повышением уровней холестерина и триглицеридов и с учетом наследственного анамне-

за диагностирована наследственная гипертриглицеридемия 4-го типа, назначена терапия фибратами (фенофибрат 145 мг 1 раз в день) и статинами (розувастатин 10 мг 1 раз в день).

Амбулаторно пациент продолжил прием ферментных препаратов, фибратов, статинов, аллопуринола и НПВП.

В феврале 2020 г. пациент был повторно госпитализирован в отделение патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей МКНЦ им. А.С. Логинова с целью динамического наблюдения. При поступлении активно жалоб не предъявлял, в течение полугода обострений панкреатита у пациента не отмечено. При обследовании в биохимическом анализе крови отмечена нормализация уровней ТГ, холестерина и мочевой кислоты (табл. 2). По данным визуализации (УЗИ, МСКТ) отмечается уменьшение размеров постнекротических кист (в области головки 50×35 и 58×37 мм, на уровне хвоста 35×27 мм) по сравнению с описательной КТ-картиной от 03.09.2019 (рис. 2а, б), сохранились УЗ-признаки билиарного сладжа. После выписки пациент начал принимать препараты урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 1000 мг на ночь и продолжил ранее рекомендованную терапию (ферментные препараты, фибраты, статины, аллопуринол).

Очередная госпитализация пациента в МКНЦ им. А.С. Логинова в июне 2021 г. При поступлении активно жалоб не предъявлял, отметил снижение массы тела на 6 кг за 12 месяцев на фоне строгого соблюдения диеты. По данным лабораторно-инструментального обследования отмечена положительная динамика в виде стабилизации уровней ТГ и холестерина в референсных значениях (табл. 2), уменьшения

Таблица 2. Нормализация уровня ТГ, холестерина и мочевой кислоты на фоне этио-патогенетической терапии в биохимическом анализе крови

Показатели	Дата контрольного обследования					Референсные значения
	03.09.19	18.09.19	03.02.20	19.02.20	10.06.21	
ХС	6,03*	4,41	-	3,87	2,44	0,00–5,18 ммоль/л
ТГ	12,66*	3,68*	2,85*	2,9*	1,99*	0,00–1,70 ммоль/л
ЛПНП	2,98*	1,79*	1,31	2,46*	1,85*	1,04–1,55 ммоль/л
ЛПВП	0,56	0,95	0,8	0,81	0,71	2,85–3,37 ммоль/л
Мочевая кислота	335,3	-	-	347,1	-	208,0–428,0 мкмоль/л

* Показатели, превышающие норму.

выраженности билиарного сладжа в желчном пузыре при УЗИ, дальнейшее уменьшение размеров постнекротических кист в области головки — 44×27 и 46×31 мм (рис. 3а, б), на уровне хвоста — 26×22 мм (рис. 3б) по данным МСКТ.

Таким образом, у пациента диагностирован хронический панкреатит 1-й стадии средней степени тяжести 13 баллов по M-ANNHEIM, перенесенный панкреонекроз в 2013 и 2019 гг. с формированием постнекротических кист поджелудочной железы, который развился на фоне ГТГ 4-го типа, а также сопутствовавшая патология — подагра, подагрический артрит.

Обсуждение

ГТГ считается редкой причиной хронического панкреатита. Развитию тяжелых осложнений при ГТГ способствует высокий уровень ТГ. Наибольшую предрасположенность к развитию ГТГ имеют пациенты мужского пола, немаловажную роль играют ожирение, стеатоз печени и сахарный диабет [17–19]. В исследовании Сао et al. 90 пациентов с ГТГ ОП из 111 были мужского пола в возрасте до 45 лет и имели относительно высокий ИМТ [36]. ГТГ ОП чаще встречается у молодых мужчин, что может быть связано с нерациональным питанием, которое включает большое количество жиров, переизбытком и чрезмерным употреблением алкоголя [37].

В представленном нами наблюдении молодой мужчина с юношеского возраста страдал ожирением, а также регулярно употреблял жирную пищу. Тяжесть течения ОП, лабораторно-инструментальная картина с каждым новым эпизодом обострения все больше усугублялись, и последний сопровождался лейкоцитозом и выраженной гиперамилазурией. При анализе лабораторных данных в динамике с 2016 по 2019 г. отмечено, что повышение маркеров воспаления, увеличение уровня амилазы в крови и моче были характерны для эпизодов ОП. Кроме того, данные эпизоды сопровождались изменением липидного спектра, в частности повышением уровня холестерина и ТГ. Трудность в постановке диагноза ГТГ данному пациенту заключалась в сочетании умеренной

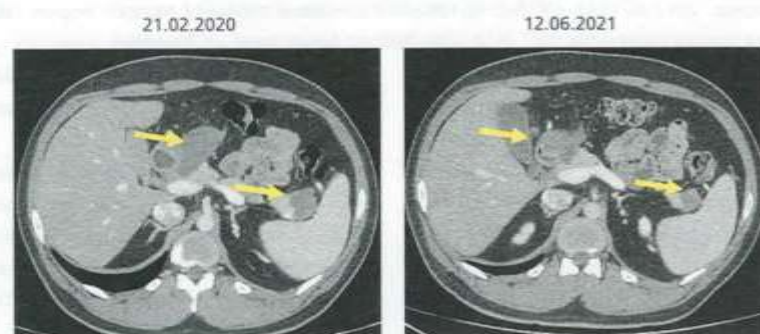
Рис. 2б. Стрелки указывают на уменьшение зоны инфильтрации и начало формирования кистозных структур



Рис. 3а. Уменьшение размеров постнекротических кист в области головки поджелудочной железы



Рис. 3б. Уменьшение размеров постнекротических кист в области головки и хвоста поджелудочной железы



гиперхолестеринемии с высоким уровнем ТГ и неизменными показателями амилазы крови и мочи в период обострения. По данным литературы, несмотря на развивающийся ОП, уровни амилазы в сыворотке и моче могут быть в пределах нормальных значений у более чем 50% пациентов [38–40].

Следует заметить, что ГТГ служит независимым фактором риска гиперурикемии [41, 42], а отягощенный наследственный анамнез усугубляет развитие и тяжесть нарушений пуринового обмена. В связи с наличием коморбидной патологии и высоким риском развития тяжелых осложнений панкре-

атита необходим мультидисциплинарный подход к ведению больных ГТПП.

Лечение и профилактика обострений ГТПП заключаются в исключении влияния этиологического фактора, т.е. в соблюдении гиполипидемической диеты и длительной/постоянной гиполипидемической терапии.

В представленном случае можно проследить положительную динамику на фоне соблюдения рекомендаций по

питанию и медикаментозной терапии. Проведение этиопатогенетического лечения привело к улучшению самочувствия пациента, регрессу эпизодов обострения, нормализации показателей липидного профиля и мочевой кислоты.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сочетание

влияния пищевых факторов и дислипидемии на развитие хронического панкреатита, а также важность комплексного подхода к лечению больных ГТПП.

Согласие пациента: отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gan S.I., Edwards A.L., Symonds C.J., Beck P.L. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J. Gastroenterol.* 2006;12(44):7197–202. Doi: 10.3748/wjg.v12.i44.7197.
- Carr R.A., Rejowski B.J., Cote G.A., et al. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatol.* 2016;16(4):469–76. Doi: 10.1016/j.pan.2016.02.011.
- Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252–61. Doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
- Huang Y.X., Jia L., Jiang S.M., et al. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study. *Pancreas.* 2014;43(4):548–52. Doi: 10.1097/MPA.0000000000000069.
- Rashid M., Sharma P.P., Scott R.D., Lin K.J., Toth P.P. All-Cause and Acute Pancreatitis Health Care Costs in Patients With Severe Hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2017;46(1):57–63. Doi: 10.1097/MPA.0000000000000704.
- Qiu L., Sun R.Q., Jia R.R., et al. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e957. Doi: 10.1097/MD.0000000000000957.
- Hofbauer B., Friess H., Weber A., et al. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut.* 1996;38(5):753–58. Doi: 10.1136/gut.38.5.753.
- Kimura T., Young J.K., Margolis S., et al. Respiratory failure in acute pancreatitis: a possible role for triglycerides. *Ann Surg.* 1979;189(4):509–14.
- Tenner S., Bailly J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400–15; 1416. Doi: 10.1038/ajg.2013.218. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb;109(2):302.
- Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C., et al. Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2969–89. Doi: 10.1210/jc.2011-3213. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4685.
- Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G., et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):3–46. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.028.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–421.
- Lindkvist B., Appelros S., Regnér S., Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol.* 2012 Jul-Aug;12(4):317–24. Doi: 10.1016/j.pan.2012.05.002.
- Murphy M.J., Sheng X., MacDonald T.M., Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):162–64. Doi: 10.1001/2013.jamainternmed.477.
- Fortson M.R., Freedman S.N., Webster P.D. 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(12):2134–39.
- Dominguez-Muñoz J.E., Malfertheiner P., Ditschuneit H.H., et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol.* 1991 Nov-Dec;10(3–4):261–67.
- Chang Y.T., Chang M.C., Tung C.C., et al. Distinctive roles of unsaturated and saturated fatty acids in hyperlipidemic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015 Aug 28;21(32):9534–43. Doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9534.
- Nair S., Yadav D., Pitchumoni C.S. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2795–800. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03188.x.
- Morita Y., Yoshikawa T., Takeda S., et al. Involvement of lipid peroxidation in free fatty acid-induced isolated rat pancreatic acinar cell injury. *Pancreas.* 1998;17(4):383–89. Doi: 10.1097/00006676-199811000-00009.
- Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):54–62. Doi: 10.1097/00004836-200301000-00016.
- Havel R.J. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med.* 1969;15:117–54.
- Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив.* 2017;2(16):105–113 [Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;2(16):105–13.
- Ewald N. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Clin Lipidol.* 2013;8:587–94.
- Zarnescu N.O., Barbu S.T., Zarnescu Vasiliu E.C., et al. Management of Acute Pancreatitis in the Early Stage. *Maedica (Bucur).* 2015;10(3):257–63.
- Khan R., Jehangir W., Regeti K., Yousif A. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment. *Gastroenterology Res.* 2015;8(3–4):234–36. Doi: 10.14740/gr662e.
- Coskun A., Erkan N., Yakan S., et al. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis

- with insulin. *Prz Gastroenterol.* 2015;10(1):18–22. Doi: 10.5114/pg.2014.45412.
27. Scherer J., Singh V.P., Pitchumoni C.S., Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):195–203. Doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
28. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006;332(7544):752–60. Doi: 10.1136/bmj.38755.366331.2f.
29. Chait A., Mancini M., February A.W., Lewis B. Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. *Lancet.* 1972;2(7767):62–4. Doi: 10.1016/s0140-6736(72)91552-8.
30. de Man F.H., van der Laarse A., Hopman E.G., et al. Dietary counselling effectively improves lipid levels in patients with endogenous hypertriglyceridemia: emphasis on weight reduction and alcohol limitation. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(5):413–18. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1600768.
31. Dattilo A.M., Kris-Etherton P.M. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320–28. Doi: 10.1093/ajcn/56.2.320.
32. Yu-Poth S., Zhao G., Etherton T., et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4):632–46. Doi: 10.1093/ajcn/69.4.632.
33. Staels B., Dallongeville J., Auwerx J., et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation.* 1998;98(19):2088–93. Doi: 10.1161/01.cir.98.19.2088.
34. Preiss D., Tikkanen M.J., Welsh P., et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(8):804–11. Doi: 10.1001/jama.2012.8439.
35. Ewald N., Hardt P.D., Kloer H.U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(6):497–504. Doi: 10.1097/MOL.0b013e3283319a1d.
36. Cao X., Wang H.M., Du H., et al. Early predictors of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Exp Ther Med.* 2018;16(5):4232–38. Doi: 10.3892/etm.2018.6713.
37. Saharia P., Margolis S., Zuidema G.D., Cameron J.L. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery.* 1977;82(1):60–7.
38. Fallat R.W., Wester J.W., Glueck C.J. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridemia. *JAMA.* 1973;225(11):1331–34.
39. Lesser P.B., Warsaw A.L. Diagnosis of pancreatitis masked by hyperlipemia. *Ann Intern Med.* 1975;82(6):795–98. Doi: 10.7326/0003-4819-82-6-795.
40. Warsaw A.L., Bellini C.A., Lesser P.B. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg.* 1975;182(1):72–5. Doi: 10.1097/00000658-197507000-00014.
41. Hou Y.L., Yang X.L., Wang C.X., et al. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: a retrospective study of urban residents. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):81. Doi: 10.1186/s12944-019-1031-6.
42. Chen J.H., Pan W.H., Hsu C.C., et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):133–40. Doi: 10.1002/acr.21824.

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята в печать / Accepted: 18.02.2022

Автор для связи: Елена Анатольевна Дубцова, д.м.н., зав. отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей, Московский научно-практический центр им. А.С. Логина ДЗМ, Москва, Россия; e.dubtsova@mknc.ru; eLibrary SPIN: 1366-4854

Corresponding author: Elena A. Dubtsova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas and Biliary Tracts, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; e.dubtsova@mknc.ru; eLibrary SPIN: 1366-4854

ORCID:

Малых М.В., <https://orcid.org/0000-0002-2480-5191>

Никольская К.А., <https://orcid.org/0000-0002-1477-888X>

Винокурова Л.В., <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>

Леско К.А., <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>

Бойко Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-0085-7912>

Савенкова Н.А., <https://orcid.org/0000-0001-7314-8637>

Андрянов А.В., <https://orcid.org/0000-0001-8422-5095>

Борлин Д.С., <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Дубцова Е.А., <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ФАРМАТЕКА»
 125080, Москва, ул. Мясницкая, д. 26
 Тел: +7 (495) 231-1000, факс: +7 (495) 231-1001
 e-mail: pharmateka@pharmateka.ru
 www.pharmateka.ru

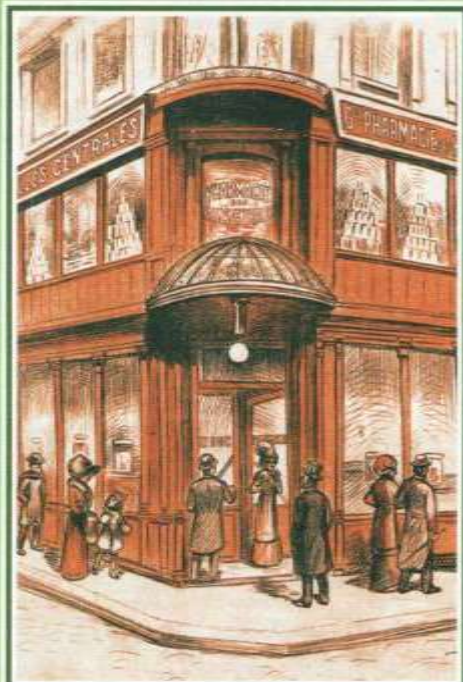


рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

для практикующих врачей

ОСНОВАН В 1933 ГОДУ



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696,00

№

Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

www.pharmateca.ru

ООО "Бионика Медиа",
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ОГРН 1107746041963,
ИНН 7726645530,
КПП: 772801001,
Р/с 40702810238110013468
в ПАО Сбербанк России г. Москва,
БИК: 044525225
к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ООО "Бионика Медиа"
журнал "Фарматека"

тел. редакции:

+7 (495) 786-25-57

+7 (909) 150-02-82

E-mail:

pharmateca@yandex.ru
reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:

+7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail:

podpiska@bionika.ru



НИИ
ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И МЕДИЦИНСКОГО
МЕНЕДЖМЕНТА



МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ВЕСЕННИЙ СЕЗОН



7-8
АПРЕЛЯ
2022

Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru

Москва, ул. Б. Якиманка, д. 24,
гостиница «Президент-Отель»



Реклама 16+

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».

www.bionika-media.ru



Вы можете узнать подробности и оформить подписку
на сайте:



или по телефону :

+7 (495) 786-25-41