

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 6 / 2021



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая (1) ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2021

25-27 МАЯ

МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ,
МЕТРО МЯКИНИНО

КОНТАКТЫ

Регистрация участников
и загрузка тезисов
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов,
экскурсии
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (495) 721-88-66 (119)
+7 (926) 095-29-02

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2021»
Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (108)
+7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ
Менеджер по рекламе и PR
Ольга Еремеева
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»
expo@mediexpo.ru
mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66



В РАМКАХ ФОРУМА

XV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ
«РАДИОЛОГИЯ - 2021»



ОЧНО

10-Й МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС
ПОД ЭГИДОЙ ISUOG И РАСУДМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНЕ МАТЕРИ И ПЛОДА»



ОНЛАЙН

XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ОНКОРАДИОЛОГОВ



ОЧНО

XIII ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА – 2021»



ОЧНО

XIII МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
«МЕДФАРМДИАГНОСТИКА – 2021»



ОЧНО

Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021»
(по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Кафедра лучевой диагностики и терапии
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
+7 (499) 248-77-91,
+7 (499) 248-75-07
radiolog@inbox.ru

По вопросам научной программы, тезисов и докладов
конференции «Функциональная диагностика – 2021»
Зав. отделом кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
проф. Геннадий Георгиевич Иванов
lvgen2004@mail.ru

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2021»
Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синицка

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Практическая
гастроэнтерология»

Елизавета П. Гершман
medalfavit1@mail.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 30.03.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Мультицелевая терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением**
*С. В. Тихонов, В. И. Симаненков, Н. В. Бакулина, В. А. Воржеинова,
К. В. Папин, Н. В. Родионова, Т. М. Коржилова*
- 14 Биомаркеры в диагностике ВЗК: вчера, сегодня, завтра**
Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, Д. Г. Новиков
- 19 Нарушение метаболизма в лизосомах при онкопатологии как маркер
нутриционного прогноза**
Г. Г. Варванина, Л. Н. Костюченко
- 23 Особенности работы гастроэнтеролога
в условиях пандемии COVID-19**
*М. А. Бутов, А. С. Василевская, С. В. Шелухина, П. С. Кузнецов, М. В. Борисова,
Е. В. Маркова*
- 26 Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний
кишечника у пациента с синдромом перекреста аутоиммунного гепатита
и первичного склерозирующего холангита**
Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан, М. И. Плиндер
- 32 Особенности использования НПВС в условиях пандемии.
Взгляд гастроэнтеролога**
Е. И. Сас
- 36 СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней: современное
состояние проблемы**
А. М. Осадчук, И. Д. Лоранская, М. А. Осадчук
- 41 Синдром раздраженного кишечника: что нового?
(Обзор материалов UEG Week Virtual 2020)**
О. В. Гаус, М. А. Ливзан
- 48 Подписка**

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Мишушкин О. Н., Масловский Л. В., Львова Н. В., Легкова К. С., Гордиенко Е. С., Проценко О. А., Магомедрасулова А. В., Шапошникова О. Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. Медицинский алфавит. 2020; (10): 5-10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial OfficeOffice 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia**Editor-in-Chief**Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences., Prof.**'Practical Gastroenterology'****Project Manager**Elizabeth Gershman
medalfavit1@mail.ru**Technical Editor**

Alexander Savelyev

Promotion and DistributionBoris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 30 March 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Multitarget therapy in patients with GERD and obesity**
S. V. Tikhonov, V. I. Simanenkova, N. V. Bakulina, V. A. Vorzheinova, K. V. Papin, N. V. Rodionova, T. M. Korzhilova
- 14 Biomarkers in diagnosis of IBD: yesterday, today, tomorrow**
G. R. Bikhavova, M. A. Livzan, D. G. Novikov
- 19 Disorders of metabolism in lysosomes in oncopathology as marker of nutritional prognosis**
G. G. Varvanina, L. N. Kostyuchenko
- 23 Features of gastroenterologist's work in COVID-19 pandemic**
M. A. Butov, A. S. Vasilevskaya, S. V. Shelukhina, P. S. Kuznetsov, M. V. Borisova, E. V. Markova
- 26 Difficulties in differential diagnosis of inflammatory bowel diseases in patient with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis**
T. S. Krolevets, M. A. Livzan, M. I. Plinder
- 32 Features of NSAIDs' use in pandemic. Gastroenterologist's view**
E. I. Sas
- 36 IBS-like syndromes in clinic of internal diseases: current state of problem**
A. M. Osadchuk, I. D. Loranskaya, M. A. Osadchuk
- 41 Irritable bowel syndrome: what's new? (UEG Week Virtual 2020 materials review)**
O. V. Gaus, M. A. Livzan
- 48 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
14.01.14. Dentistry (Medical Sciences);
14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Lvova N. V., Legkova K. S., Gordienko E. S., Protsenko O. A., Magomedrasulova A. V., Shaposhnikova O. F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5-10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия «Практическая гастроэнтерология»

Главный редактор серии «Практическая гастроэнтерология»

Минушкин Олег Николаевич (Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный ГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (Москва), д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический НПЦ им. А.С. Логинова», проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БУУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремина Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н., проф., заслуженный врач Республики Мордовия, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, директор гастроэнтерологического центра, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский МГУ имени Н.П. Огарева»

Лазебник Леонид Борисович (Москва), д.м.н., президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Левченко Светлана Владимировна (Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета, проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (Москва), д.м.н., академик Российской академии медико-технических наук, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО»

Орешко Людмила Саварбековна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, научной секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, рук. департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., член-корр. АН ВШ, акад. ЕА АМН, заслуженный деятель науки Татарстана, председатель Общества гастроэнтерологов Татарстана, гл. гастроэнтеролог Татарстана, гл. редактор журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n. a. V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Practical Gastroenterology' series

Editor-in-Chief of 'Practical Gastroenterology' series

Minushkin O.N., DM Sci, prof., vice-president of Russian Gastroenterological Association, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia for Central Federal District, chief gastroenterologist of Main Medical Directorate of President of Russia Administration, head of Therapy and Gastroenterology Dept at Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Alekseenko S.A., DM Sci, prof., chief gastroenterologist of Far Eastern Federal District, chief gastroenterologist of Khabarovsk Krai, head of Hospital Therapy Dept of Far Eastern State Medical University, head of Clinic of Internal Diseases of Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 Station of Far Eastern Railway, Khabarovsk, Russia

Bordin D.S., DM Sci, head of Pathology of Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract Dept at Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, prof. at General Practice (Family Medicine), Internship and Residency Dept of Tver State Medical University, Moscow, Russia

Grigoryeva I.N., DM Sci, prof. at of Therapy Dept of Centre for Postgraduate Education of Doctors of Faculty of Medicine of Novosibirsk State University, freelance researcher, head of Sector of Biochemical Research in Gastroenterology at Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Eryomina E. Yu., DM Sci, prof., honored doctor of Mordovian Republic, chief gastroenterologist of Ministry of Health of Mordovian Republic, director of Gastroenterology Centre, head of Propedeutics of Internal Medicine Dept at National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogaryov, Saransk, Russia

Lazebnyk L.B., DM Sci, prof. at Polyclinic Therapy Dept of Faculty of General Medicine at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, member of presidium of National Medical Chamber, Member of board of Moscow Scientific Society of Physicians, vice-president of Society of Gerontologists, Moscow, Russia

Levchenko S.V., PhD Med, assistant at Polyclinic Therapy Dept of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Livan M.F., DM Sci, prof., chief gastroenterologist of Omsk Region, head of Faculty Therapy at Dept of Faculty of Medicine, vice-rector for Research in Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Maksimov V.A., DM Sci, acad. of Russian Academy of Medical and Technical Sciences, honored doctor of Russia, honored scientist of Russia, vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, prof. at Nutritional Medicine and Nutriciology Dept in Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Oreshko L.S., DM Sci, prof. at Propedeutics of Internal Diseases Dept of Faculty of Medicine in North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Osipenko M.F., DM Sci, prof., MD of highest category, chief therapist and chief gastroenterologist of Novosibirsk City, head of Propedeutics of Internal Diseases Dept, scientific secretary, member of Central Methodological Commission for Therapy of Faculty of Medicine, head of Science, Innovation and Informatization Dept, member of Problem Commission on Internal Medicine, member of Dissertation Council on Internal Medicine at Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Saifutdinov R.G., DM Sci, prof., corr. member at AN VSh, acad. at EA AMS, honored scientist of Tatarstan, chairman of Society of Gastroenterologists of Tatarstan, chief gastroenterologist of Tatarstan, editor-in-chief of 'The Diary of Kazan Medical School', head of Therapy Dept in Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Skvortsov V.V., DM Sci, associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal Medicine in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Tkachenko E.I., DM Sci, prof., first vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOGR), vice-president of NOGR for North-Western Federal District, board member of Leningrad Scientific Society of Physicians n.a. S.P. Botkin, head of Dept of Propedeutics of Internal Diseases at Faculty of Medicine in North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ —
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ^{1, 2, 3, 4}



ЛП-001831

Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a. s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ljima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507.
2. Suzuki T. et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3):469–77.
3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9.
Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО МЕД ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru

Мультицелевая терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением

С. В. Тихонов, В. И. Симаненков, Н. В. Бакулина, В. А. Воржеинова,
К. В. Папин, Н. В. Родионова, Т. М. Коржилова

Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся результаты клинического исследования с участием 59 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющих избыточный вес или ожирение. Неэрозивная рефлюксная болезнь диагностировалась у 30 (51%), эрозивный эзофагит степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации – у 29 (49%) больных. У пациентов оценивалась выраженность основных симптомов ГЭРБ, проводились физикальное обследование, эзофагогастроудоденоскопия, суточная рН-импедансометрия верхних отделов желудочно-кишечного тракта, психометрическое тестирование. Индекс массы тела участников исследования коррелировал с возрастом (0,35); наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (0,32); присутствием кашля (0,35); рН в желудке (0,30); количеством слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (0,32); слабощелочным временем в пищеводе в минутах (0,30) и процентах (0,32); реактивной тревожностью (0,30), количеством баллов по шкале FF (–0,26) и МН опросника SF-36 (–0,25). Окружность талии коррелировала с наличием ЭЭ (0,25); грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (0,40); мужским полом (0,32); наличием дуоденогастральных рефлюксов (0,42); индексом DeMeester (0,31); продолжительностью самого длительного кислого гастроэзофагеального рефлюкса (0,25). Пациенты с эрозивным эзофагитом, по сравнению с пациентами с неэрозивной рефлюксной болезнью, чаще употребляли алкоголь, имели более высокий индекс массы тела, у них чаще присутствовали эпигастральная боль и горечь в ротовой полости, было продолжительнее общее рефлюксное время в пищеводе, хуже качество жизни по шкале МН опросника SF-36. Учитывая выявленные особенности патогенеза, препаратами выбора при лечении ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением могут являться мультицелевые молекулы итоприд гидрохлорид (Итомед®), урсодоэсихолевая кислота (Урсосан®) и ребамипид (Ребагит®).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, эрозивный эзофагит, ожирение, избыточный вес, абдоминальное ожирение, рН-импедансометрия, некислые рефлюксы, смешанные рефлюксы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multitarget therapy in patients with GERD and obesity

S. V. Tikhonov, V. I. Simanenkov, N. V. Bakulina, V. A. Vorzheinova,
K. V. Papin, N. V. Rodionova, T. M. Korzhilova

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

SUMMARY

The article presents the results of a clinical study involving 59 overweight or obese patients with gastroesophageal reflux disease. Non-erosive reflux disease was diagnosed in 30 (51%), erosive esophagitis A (Los Angeles endoscopic classification) in 29 (49%) patients. The severity of the main symptoms of GERD was assessed, physical examination, esophagogastroduodenoscopy, daily pH impedance monitoring of the upper gastrointestinal tract, psychometric testing were performed. The body mass index correlated with age (0.35); the presence of a diaphragmatic hernia (0.32); cough (0.35); pH in the stomach (0.30); the number of slightly alkaline gastroesophageal refluxes (0.32); slightly alkaline time in the esophagus in minutes (0.30) and percent (0.32); reactive anxiety (0.30), number of points of FF scale (–0.26) and MH scale of the SF-36 questionnaire (–0.25). Waist circumference correlated with the presence of erosive esophagitis (0.25); male sex (0.32); diaphragm hernia of (0.40); duodenogastric reflux (0.42); DeMeester index (0.31), the duration of the longest acid gastroesophageal reflux (0.25). Patients with erosive esophagitis compared with patients with non-erosive reflux disease more often consumed alcohol; had higher BMI; more often had epigastric pain and oral bitterness, longer bolus time in the esophagus and poorer quality of life according to the MH scale of the SF-36 questionnaire. Taking into account the revealed features of pathogenesis, the drugs of choice in the treatment of GERD in overweight and obese patients may be multitarget molecules of itopride hydrochloride (Itomed®), ursodeoxycholic acid (Ursosan®) and rebamipid (Rebagit®).

KEY WORDS: GERD, erosive esophagitis, obesity, overweight, abdominal obesity, pH-impedance monitoring, non-acid reflux.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) чаще встречается у пациентов с повышенным весом. Вероятность присутствия изжоги и регургитации увеличивается в два раза при избыточном весе (индекс массы тела [ИМТ] выше 25 кг/м²) и в три раза при ожирении (ИМТ более 30 кг/м²) по сравнению с пациентами с нормальным весом [1]. В крупном исследовании с участием 6215 пациентов было продемонстрировано, что нарастание веса в большей степени сопровождается усилением симптома регургитации, а ожирение является фактором риска эрозивного эзофагита (ЭЭ) [2]. Увеличение ИМТ на 3,5 кг/м² приводит к повышению частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ [3]. В исследовании M. Noson *et*

al. вероятность присутствия ГЭРБ увеличивалась в 1,8 раза при избыточном весе и в 2,6 раза – при ожирении [4]. Проведенный метаанализ 12 работ выявил, что у пациентов с морбидным ожирением, по сравнению с пациентами с ИМТ менее 25 кг/м², наиболее грозное осложнение ГЭРБ – аденокарцинома пищевода – развивается в 4,76 раза чаще [5]. В ряде работ указывается, что именно абдоминальное ожирение (окружность талии [ОТ] более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) ассоциировано с повышением риска развития осложнений ГЭРБ, в частности пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [6, 7, 8].

В отечественном исследовании с участием 618 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и 614 пациентов с ЭЭ избыточный вес имел 901 (62,7%)

пациент, ожирение – 284 (19,9%) пациента, абдоминальное ожирение определялось у 380 (56%) женщин и 193 (39%) мужчин. Пациенты с ИМТ выше 25 кг/м^2 и абдоминальным ожирением имели более выраженную симптоматику по результатам тестирования опросником GERD-Q. Эффективность терапии ИПП к 4-й неделе не зависела от ИМТ и ОТ, однако пациенты без избыточного веса и абдоминального ожирения чаще достигали клинико-эндоскопической ремиссии к 8-й неделе терапии [9].

В медицинской литературе основными теориями, объясняющими взаимосвязь ГЭРБ и ожирения, являются механическая и эндокринно-метаболическая.

Согласно механической теории ожирение, в особенности висцеральное, сопровождается повышением интраабдоминального и интрагастального давления, нарастанием желудочно-пищеводного градиента, увеличением количества транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС), формированием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [10, 11].

Согласно эндокринно-метаболической теории жировая ткань – это самый крупный эндокринный орган, продуцирующий большое количество адипокинов – лептин, амилин, фактор некроза опухоли α , различные интерлейкины и т.п. Образующиеся в жировой ткани провоспалительные субстанции поддерживают воспаление в дистальном отделе пищевода, моделируют функциональную активность гастроэзофагеальной зоны [12].

Привычная для пациентов с ожирением пища способна оказывать влияние на физиологию верхних отделов ЖКТ. Избыток животных жиров приводит к уменьшению скорости антрадуоденального перехода, увеличивает интрагастральное давление и количество транзиторных расслаблений НПС [13]. Количество транзиторных расслаблений НПС также увеличивается при растяжении желудка большими объемами потребляемой пищи и уменьшении продолжительности приема пищи. Быстрый прием пищи за период менее 5 минут приводит к достоверному увеличению количества транзиторных расслаблений НПС по сравнению с медленным приемом пищи продолжительностью более 30 минут [14].

Учитывая частое присутствие избыточного веса и ожирения у пациентов с ГЭРБ, на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии было инициировано исследование, целью которого являлось изучение и сравнение клинической картины, функционального состояния верхних отделов ЖКТ, психологического статуса и качества жизни пациентов с НЭРБ и ЭЭ А-степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации, имеющих избыточный вес и ожирение.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 59 пациентов с ГЭРБ – 25 (42,4%) мужчин и 34 (57,6%) женщины среднего возраста ($53,8 \pm 13,1$ года), НЭРБ выявлялась у 30 (51%), ЭЭ степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (одно или несколько повреждений длиной не более 5 мм, ограниченных одной складкой слизистой) – у 29 (49%) пациентов.

Частота и выраженность основных симптомов ГЭРБ (изжоги и регургитации) оценивались следующим образом:

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

Функциональная активность верхних отделов ЖКТ изучалась при проведении суточной рН-импедансометрии аппаратом импедансоацидомонитором ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ». Для оценки правильности постановки рН-импедансометрического зонда (расположение дистального пищеводного датчика на 5 см выше уровня диафрагмы) проводилось рентгенологическое исследование.

Экспериментально-психологическое тестирование осуществлялось опросниками Спилберга–Ханина (уровень реактивной и личностной тревожности), Бека (уровень депрессии), SF-36 (качество жизни) [15].

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программы Statistica 10.0 методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Средний ИМТ участников исследования равнялся $30,3 \pm 3,9 \text{ кг/м}^2$; ОТ – $106 \pm 14,4$ см; процент жировой массы, определяемый при проведении импедансометрии организма, – $30,6 \pm 5,3\%$. Избыточный вес (ИМТ $25,00\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) имели 29 (49,1%) пациентов; ожирение I степени (ИМТ $30,00\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$) – 25 (42,4%) пациентов; ожирение II степени (ИМТ $35,00\text{--}39,99 \text{ кг/м}^2$) – 5 (8,5%) пациентов. Абдоминальное ожирение (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) диагностировалось у 52 (88%) пациентов.

Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) выявлялись у 28 (47,3%) больных. Длительность существования ГЭРБ в среднем составила $9,1 \pm 6,8$ года. Выраженность и частота основных жалоб были следующими: частота изжоги – $3,2 \pm 1,5$; интенсивность изжоги – $1,5 \pm 1,7$; частота регургитации – $4,1 \pm 1,0$; интенсивность регургитации – $1,40 \pm 0,79$ балла. Внепищеводные проявления ГЭРБ (рефлюкс-ассоциированный кашель, першение в горле, осиплость голоса) выявлялись у 25 (42%) пациентов.

Всем 59 участникам исследования была проведена суточная рН-импедансометрия верхних отделов ЖКТ. Индекс DeMeester в среднем имел значение более 14,7 у 48 (81%) пациентов, в соответствии с Лионским консенсусом патологическое время экспозиции кислоты в пищеводе определялось у 41 (69%) пациентов. Перечисленные критерии постановки диагноза ГЭРБ являются рН-метрическими и ориентируются только на наличие кислых ГЭР с $\text{pH} < 4$. Необходимы дальнейшие исследования для определения диагностиче-

ской значимости слабокислых и слабощелочных ГЭР, в особенности у пациентов, имеющих избыточный вес или ожирение.

Психометрическое тестирование пациентов с ГЭРБ и избыточным весом или ожирением проводилось при помощи опросников Бека, Спилбергера–Ханина, SF-36. Результаты тестирования опросником Бека – $8,6 \pm 6,1$ (норма); опросником Спилбергера–Ханина – реактивная тревожность $43,9 \pm 9,5$ (высокая тревожность), личностная тревожность – $35,1 \pm 14,2$ балла (умеренная тревожность). По шкалам опросника SF-36 результаты были следующими: шкала физического функционирования (PF) – $81,5 \pm 17,1$; шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) – $60,0 \pm 13,5$; шкала интенсивности боли (BP) – $65,3 \pm 2,4$; шкала общего состояния здоровья (GH) – $51,2 \pm 22,5$; шкала жизненной активности (VT) – $55,4 \pm 25,9$; шкала социального функционирования (SF) – $74,9 \pm 20,5$; шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) – $70,3 \pm 35,4$; шкала психического здоровья (MH) – $66,9 \pm 15,8$ балла.

У участников исследования были выявлены корреляционные связи ИМТ, ОТ и основных симптомов ГЭРБ изжоги и регургитации с различными показателями.

ИМТ коррелировал с возрастом (0,35), наличием ГПОД (0,32), наличием кашля (0,35), количеством слабощелочных ГЭР (0,32), рН в желудке (0,30), слабощелочным временем в минутах (0,30) и процентах (0,32), реактивной тревожностью (0,30), количеством баллов по шкале FF (–0,26) и шкале MH опросника SF-36 (–0,25). Окружность талии коррелировала с наличием ЭЭ (0,25); мужским полом (0,32); наличием ГПОД (0,40); присутствием ДГР (0,42); индексом DeMeester (0,31), продолжительностью самого длительного кислого ГЭР (0,25).

Частота изжоги коррелировала с наличием ГПОД (0,26); количеством слабокислых (0,30) и слабощелочных ГЭР (–0,35); рН в желудке (–0,41), слабокислым (0,32) и слабощелочным временем в пищеводе (–0,37). Интенсивность изжоги коррелировала с наличием ЭЭ (0,43) и ГПОД (0,27); количеством слабощелочных ГЭР (–0,33), рН в желудке (–0,43), слабокислым (0,37) и слабощелочным временем в пищеводе (–0,28); общим рефлюксным временем (0,30); реактивной тревожностью (0,31); количеством баллов по шкале FF опросника SF-36 (–0,32).

Частота регургитации коррелировала с интенсивностью регургитации (0,38); интенсивность регургитации имела корреляционную связь с мужским полом (–0,28).

В процессе проведения статистического анализа были выявлены отличия между пациентами с НЭРБ и ЭЭ степени А по Лос-Анжелесской эндоскопической классификации, представленные в *таблице*.

Обсуждение результатов

Ожирение – хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания лечения [16]. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости ожирения в мире с 1975 по 2014 год утроилась, морбидное ожирение диагностируется у 2,3% мужчин и 5,0% женщин, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году 6% мужчин и 9% женщин будут иметь ИМТ более 40 кг/м^2 [17].

Коморбидность ожирения и гастроэнтерологических заболеваний, в частности ГЭРБ, активно изучается. На протяжении жизни взаимодействие неблагоприятных генетических и фенотипических факторов (малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, хронический стресс, социокультуральные влияния) обуславливает возникновение и прогрессирование нарушений пищевого поведения, постепенный набор веса. Продукты питания, механическое и эндокринно-метаболическое влияние жировой ткани способствует развитию функциональных нарушений органов ЖКТ. Дальнейшее нарастание массы тела, присоединение метаболических расстройств (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия, нарушение синтеза инкретинов) обуславливают прогрессирование функциональных нарушений и возникновение структурных дефектов. Имеющиеся функциональные или органические заболевания органов пищеварительной системы, в свою очередь, оказывают негативное влияние на пищевое поведение и вес пациента за счет изменения потока бактериальных метаболитов, гормонов ЖКТ, желчных кислот, нарушения работы печени и поджелудочной железы [18].

Представление о взаимосвязи избыточного веса и ожирения с различными заболеваниями функциональными и органическими заболеваниями органов ЖКТ представлено на *рисунке 1*.

Таблица
Пациенты с НЭРБ и ЭЭ, имеющие избыточный вес или ожирение

| | НЭРБ (30 пациентов) | ЭЭ степени А (29 пациентов) | р-критерий |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|
| Высшее образование | 9 (30,0%) пациентов | 14 (48,3%) пациентов | $p = 0,008$ |
| Употребление алкоголя | 5 (16,7%) пациентов | 6 (20,7%) пациентов | $p = 0,001$ |
| ИМТ (кг/м^2) | $29,70 \pm 3,46$ | $31,00 \pm 4,25$ | $p = 0,03$ |
| Боль в эпигастрии | 7 (23,0%) пациентов | 12 (41,3%) пациентов | $p = 0,008$ |
| Горечь в ротовой полости | 5 (16,7%) пациентов | 13 (44,8%) пациентов | $p = 0,008$ |
| Общее рефлюксное время (минуты) | $35,1 \pm 17,7$ | $50,9 \pm 6,3$ | $p = 0,04$ |
| Шкала MH опросника SF-36 (баллы) | $69,9 \pm 13,3$ | $63,7 \pm 17,9$ | $p = 0,02$ |

В проведенном исследовании было продемонстрировано, что ИМТ и ОТ определяют клинические и патогенетические характеристики ГЭРБ. На фоне нарастания ИМТ увеличивается риск присутствия ГПОД, рефлюкс-ассоциированного кашля, увеличивается рН в желудке, количество слабощелочных ГЭР и слабощелочное время в пищеводе, что может быть связано с дуоденогастральными рефлюксами. ИМТ имеет прямую корреляционную связь с уровнем реактивной тревожности, обратную корреляционную связь с качеством жизни по шкалам FF и МН опросника SF-36. Увеличение ОТ ассоциировано с увеличением риска ЭЭ, ГПОД, дуоденогастральных рефлюксов, нарастанием индекса DeMeester и продолжительности самого длительного кислого ГЭР. Пациенты с ЭЭ, по сравнению с пациентами с НЭРБ, имеют больший ИМТ, у них чаще встречаются эпигастральная боль и чувство горечи в ротовой полости, продолжительнее общее рефлюксное время в пищеводе.

На основании полученных данных можно сделать вывод об увеличении риска органических изменений верхних отделов ЖКТ (ГПОД, ЭЭ) и внепищеводных проявлений при нарастании ИМТ и ОТ у пациентов с ГЭРБ.

В работах с применением суточной рН-метрии было выявлено достоверное увеличение количества кислых ГЭР, рефлюксных эпизодов длительностью более 5 минут, абсолютного и процентного времени закисления пищевода в течение суток у пациентов с ожирением, данные особенности были наиболее выражены в постпрандиальный период [19].

В проведенном исследовании на фоне увеличения веса более значимой становилась роль смешанных ГЭР в патогенезе ГЭРБ, о чем свидетельствовало нарастание интенсивности горечи в ротовой полости, увеличение рН в желудке, увеличение количества и времени слабощелочных рефлюксов при увеличении веса. Вклад смешанных ГЭР в патогенез заболевания был выше у пациентов с ЭЭ. Схожие результаты были продемонстрированы в нашей предыдущей работе [8].

Наращение вклада неких механизмов в патогенез ГЭРБ связано с развитием облигатных патологических изменений на всех уровнях пищеварительной системы у пациентов с ожирением. Увеличение интраабдоминального и интрагастрального давления обуславливает развитие ГЭРБ; изменения кишечного микробиома, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение компонентного состава желчи провоцируют развитие и прогрессирование дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ). В свою очередь, ЖКБ, НАЖБП и НАЖБПЖ и кишечный дисбиоз способствуют хроническому изменению моторики ЖКТ, возникновению дуоденогастроэзофагеальных и гастроэзофагеальных рефлюксов.

Представление о коморбидности ожирения, ГЭРБ и других заболеваний пищеварительной системы представлено на *рисунке 2*.

Выявленные патогенетические особенности ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением обуслов-



Рисунок 1. Коморбидность избыточного веса и ожирения с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ.

ливают необходимость модификации и оптимизации стандартных терапевтических подходов. Частое присутствие у пациентов с ожирением и ГЭРБ других функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ и метаболических нарушений диктует необходимость мультитаргетной (многоцелевой) терапии.

В рамках концепции коморбидности и мультитаргетной терапии при заболеваниях органов пищеварения и ожирении ключевыми являются следующие лекарственные препараты: итоприда гидрохлорид (Итомед®) – прокинетик с двойным механизмом действия, активный преимущественно по отношению к верхним отделам ЖКТ; урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) – препарат с гепатопротективным, гиполипидемическим, желчегонным механизмом действия; ребамипид (Ребагит®) – индуктор синтеза эндогенных цитопротективных ПГ в слизистой оболочке на протяжении всего ЖКТ.

Итоприда гидрохлорид (Итомед®) – прокинетик, обладающий комбинированным механизмом действия: ингибирование ацетилхолинэстеразы, антагонизм к дофаминовым D2-рецепторам. Итоприда гидрохлорид оказывает стимулирующее влияние на моторику верхних отделов ЖКТ, увеличивая скорость антродуоденального перехода,



Рисунок 2. Коморбидность ГЭРБ с ожирением и другими заболеваниями органов пищеварительной системы.

способствует уменьшению количества дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов, влияет на функцию желчного пузыря [20]. Эффективность и безопасность терапии итопридом гидрохлоридом у пациентов с ГЭРБ доказаны в ходе клинических исследований [21].

Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) обладает доказанным гепатопротективным, гипохолестеринемическим, желчегонным, холелетическим и иммуномодулирующим действием. Позитивные эффекты молекулы УДХК обусловлены ее способностями встраиваться в мембраны гепатоцитов, стабилизировать их структуру и повышать устойчивость к повреждающему действию солей желчных кислот, активировать Ca^{2+} -зависимые альфа-протеазы и стимулировать экзоцитоз, уменьшать внутриклеточную концентрацию токсичных желчных кислот (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), конкурентно снижать всасывание и увеличивать выведение токсичных желчных кислот через кишечник, холеретическим и холекинетическим действием, снижать насыщение желчи холестерином за счет уменьшения синтеза и секреции холестерина в печени, ингибировать всасывание холестерина в кишечнике, уменьшать литогенность желчи, стимулировать желудочную и панкреатическую секрецию. Молекула УДХК обладает гипогликемическим действием, а также иммуномодулирующим действием за счет уменьшения экспрессии некоторых антигенов комплекса гистосовместимости HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, уменьшения количества Т-лимфоцитов, снижения концентрации интерлейкина-2, количества эозинофилов, различных иммуноглобулинов [22, 23].

В серии исследований была продемонстрирована эффективность молекулы УДХК у пациентов с ГЭРБ, в особенности при терапии неких вариантов заболевания [24, 25].

Одним из ключевых звеньев патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ, возникающая вследствие различных экзогенных и эндогенных влияний. Адекватная преэпителиальная, эпителиальная и постэпителиальная защита способствует нормальному функционированию кишечной трубки на всем протяжении. Ключевой целью терапии у пациентов с коморбидными гастроэнтерологическими заболеваниями и ожирением является восстановление целостности слизистой ЖКТ [26, 27, 28].

Ребамипид (Ребагит®), являясь индуктором синтеза эндогенных цитопротективных простагландинов, демонстрирует свойства универсального цитопротектора, восстанавливающего целостность слизистой на трех структурных уровнях. На преэпителиальном уровне ребамипид повышает синтез гликопротеинов и гликозаминогликанов слизи. На эпителиальном стимулирует выработку простагландинов, активирует эпидермальный фактора роста, повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления липидов, уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, усиливает зоны плотных контактов путем экспрессии белка окклюдина, усиливает пролиферацию эпителиоцитов, ингибирует функции нейтрофи-

лов. На субэпителиальном уровне ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ, в том числе за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста [26, 27, 29].

В доклинических и клинических исследованиях было продемонстрировано, что ребамипид устраняет повышенную проницаемость слизистой пищевода и уменьшает выраженность симптомов ГЭРБ, снижает риск рецидива ГЭРБ и риск развития пищевода Барретта [30, 31, 32].

Заключение

Учитывая старения населения, пандемию различных неинфекционных заболеваний, в частности сахарного диабета 2 типа и ожирения, проблема полиморбидности, коморбидности и полипрагмазии является ключевой для здравоохранения.

Разработка эффективных и безопасных схем фармакотерапии пациентов с коморбидными состояниями – актуальная задача современной медицины, решением которой может быть использование мультитаргетных препаратов. Данный подход позволяет повысить эффективность фармакотерапии, в том числе за счет повышения приверженности, а также минимизировать риски взаимодействий и неблагоприятных лекарственных реакций.

В клинической практике нередко является сочетание ожирения с ГЭРБ, а также другими гастроэнтерологическими патологиями. Гастроэнтерологические заболевания у пациентов с ожирением характеризуются нестандартной клинической картиной, особенностями патогенеза, обуславливающими недостаточную эффективность стандартных терапевтических подходов.

В проведенном на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии исследовании были продемонстрированы характерные особенности ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением. Увеличение ИМТ обуславливает нарастание риска ГПОД, ЭЭ, рефлюкс-ассоциированного кашля, сопровождается увеличением рН в желудке, увеличением количества слабощелочных ГЭР и слабощелочного времени в пищеводе.

Ключевым механизмом патогенеза ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением является значимая роль смешанных ГЭР, содержащих соляную кислоту и желчные кислоты и возникающих на фоне гастродуоденальной дисмоторики, изменения кинетики и компонентного состава желчи.

Учитывая механизмы действия, проведенные клинические исследования, мультитаргетные молекулы итоприд гидрохлорид (Итомед®), урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) и ребамипид (Ребагит®) является препаратами выбора у пациентов с коморбидностью ожирения и ГЭРБ, а также другими заболеваниями пищеварительной системы.

Список литературы / References

1. Jacobson B. S., Somers S. C., Fuchs C. S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 354 (22): 2340–8.
2. Nocon M., Labenz J., Jaspersen D. et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation, and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22 (11): 1728–1731.
3. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 354 (22): 2340–8.

4. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (1): 1 69–74.
5. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol.* 2012; 41 (6): 1706–18.
6. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007; 133 (1): 34–41.
7. Hampel H., Abracham N., El-Serag H. B. Meta-analysis: obesity and the risk of GERD and its complications. *Ann Int Med.* 2005; 143 (3): 199–211.
8. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лишчук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение. Кто виноват и что делать? Медицинский алфавит. 2017; 27: 5–11.
Simanenkova V. I., Tikhonov S. V., Lishchuk N. B. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Who is to blame and what to do? *Medical alphabet.* 2017; 27: 5–11.
9. Маев И.В., Бакулин 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. et al. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. *Effective pharmacotherapy.* 2021; 17 (4): 12–20.
10. O'Brien T. F. Lower esophageal sphincter pressure (LESF) and esophageal function in obese humans. *J Clin Gastroenterol.* 1980; 2: 145–148.
11. Wilson L. J., Ma W., Hirschowitz B. I. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2840–2844.
12. Chang P. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 161–173.
13. Kendrick M. L., Houghton S. G. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus.* 2006; 19 (2): 57–63.
14. Wildi S. M., Tutuian R., Castell D. O. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1645–1651.
15. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993. www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml
16. Дедов И.И. Морбидное ожирение. Под редакцией академика РАН И.И. Дедова. И.И. Дедов. ISBN: 978–5–9986–0171–2. Москва: МИА, 2014. 608 с.
Dedov I. I. Morbid obesity. Edited by Academician I. I. Dedov. I. I. Dedov. ISBN: 978–5–9986–0171–2. Moscow: MIA, 2014. 608 p.
17. www.who.int/en (обращение от 11.03.2021).
18. Emerenziani S., Guarino M. L., Trillo A. S. et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Cicula M. Nutrients.* 2019; 12 (1): 111–119.
19. El-Serag H. B., Ergun G. A., Pandolfino J. et al. Obesity increases esophageal acid exposure. *Gut.* 2007; 56 (6): 749–755.
www.risnet.ru/tn_index_id_48531.htm (обращение от 11.03.2021).
20. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Pharmacol Ther.* 2011; 33 (1): 99–105.
21. www.risnet.ru/mnn_index_id_673.htm (обращение от 11.03.2021)
22. Adeyemi O., Alvarez-Laviada A., Schultz F. et al. Ursodeoxycholic acid prevents ventricular conduction slowing and arrhythmia by restoring T-type calcium current in fetuses during cholestasis. *PLoS One.* 2017; 12 (9): 23–30.
23. Лишчук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (4): 57–63. DOI: 10.17116/terarkh201789457-63.
Lishchuk N. B., Simanenkova V. I., Tikhonov S. V. Differentiated therapy of (non-acidic) forms of gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic archive.* 2017; 89 (4): 57–63. DOI: 10.17116/terarkh201789457-63.
24. Huo X., Dunbar K. B., Zhang X. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020; 318 (3): G464–G478.
25. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастро-энтеропротекции. *Терапевтический архив.* 2015; 12: 134–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134-137>
Simanenkova V. I., Tikhonov S. V. Rebamipide – new opportunities for gastroenteroprotection. *Therapeutic archive.* 2015; 12: 134–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134-137>
26. Arakawa T. I., Kobayashi K., Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43 (9): 5–13.
27. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лишчук Н.Б. Альфазокс – инновационное медицинское изделие с доказанным эзофагопротективным потенциалом. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum.* 2019; 02: 17–23. DOI: 10.26442/26583739.2019.2.190404.
Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Lishchuk N. B. Alfafox is an innovative medical device with proven esophagoprotective potential. *Gastroenterology, Surgery, Intensive therapy. Consilium Medicum.* 2019; 02: 17–23. DOI: 10.26442/26583739.2019.2.190404.
28. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С. Оценка эффективности эрадикации H. pylori при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека.* 2017; s5: 5–17.
Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Fil T. S. Evaluation of the effectiveness of H. pylori eradication when adding the cytoprotective drug rebamipide to the treatment regimen: results of the BASTION study. *Pharmateca.* 2017; s5: 5–17.
29. Gweon T. G. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2018; 12 (1): 46–50.
30. Yoshida N. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Digestive diseases and sciences.* 2010; 55 (12): 3393–98.
31. Yukie K. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci Springer Science.* 2015; 60 (9): 2654–61.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Тихонов Сергей Викторович, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии. eLibrary SPIN: 6921–5511. <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Симаненков Владимир Ильич, д. м. н., проф. кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000–0002–1956–0070

Бакулина Наталья Валерьевна, д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии. eLibrary SPIN: 7299–2014. <http://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Воржеинова Виктория Александровна, врач-физиотерапевт отделения физиотерапии и лечебной физкультуры

Папин Кирилл Владимирович, студент V курса лечебного факультета

Родионова Наталья Владимировна, студентка V курса лечебного факультета

Коржилова Татьяна Михайловна, студентка V курса лечебного факультета

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

Автор для переписки: Тихонов Сергей Викторович. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Для цитирования: Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Воржеинова В.А., Папин К.В., Родионова Н.В., Коржилова Т.М. Мультиадресная терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит.* 2021; (6): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-8-13>

About authors

Tikhonov Sergey V. <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Simanenkova Vladimir I. ORCID: 0000–0002–1956–0070

Bakulina Natalia V. <http://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Vorzheynova Victoria A., Physiotherapist of Dept of Physiotherapy

Papin Kirill V., 5th year student of the Faculty of General Medicine

Rodionova Natalia V., 5th year student of the Faculty of General Medicine

Korzhilova Tatiana M., 5th year student of the Faculty of General Medicine

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

Corresponding author: Tikhonov Sergey V. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

For citation: Tikhonov S. V., Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Vorzheynova V. A., Papin K. V., Rodionova N. V., Korzhilova T. M. Multitarget therapy in patients with GERD and obesity. *Medical alphabet.* 2021; (6): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-8-13>

Биомаркеры в диагностике ВЗК: вчера, сегодня, завтра

Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, Д. Г. Новиков

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

РЕЗЮМЕ

Диагностика, определение степени активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и прогнозирование ответа на терапию основывается на комплексном подходе, включающем клинические, лабораторные, эндоскопические и гистологические методы исследования. Возможность использования лабораторных биомаркеров язвенного колита (ЯК) в практической деятельности, характеризуется большим потенциалом для решения таких задач, как ранняя диагностика заболевания, мониторинг течения и прогнозирование ответа на терапию. Комитет по выбору терапевтических мишеней при ВЗК (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease, STRIDE) рекомендует использовать таргетные стратегии лечения ЯК с позиций индивидуальных потребностей пациента. Восстановление кишечной проницаемости будет играть важную роль в лечении ВЗК. Известно, что нарушение проницаемости кишечника ассоциировано с изменением содержания зонулина в сыворотке крови и в кале. В настоящее время большинство методов исследования проницаемости слизисто-эпителиального барьера применяется только в научных целях. В обзоре освещается современный взгляд на возможность использования в практической деятельности существующих биомаркеров в диагностике ЯК. Представлены результаты пилотного исследования, в котором у больных с диагностированным ЯК определялся уровень зонулина в кале.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, биомаркеры, зонулин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Публикация подготовлена в ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Biomarkers in diagnosis of IBD: yesterday, today, tomorrow

G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, D. G. Novikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Diagnosis, determination of the degree of activity of inflammatory bowel diseases (IBD) and prediction of the response to therapy is based on a comprehensive approach, including clinical, laboratory, endoscopic and histological methods of research. The possibility of using laboratory biomarkers of ulcerative colitis (UC) in practice is characterized by a great potential for solving such problems as early diagnosis of the disease, monitoring the course and predicting the response to therapy. The Committee on Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) recommends the use of targeted strategies for the treatment of UC from the perspective of the individual needs of the patient. Restoring intestinal permeability will play an important role in the treatment of IBD. It is known that a violation of intestinal permeability is associated with changes in the content of zonulin in the blood serum and in the feces. Currently, most methods of studying the permeability of the muco-epithelial barrier are used only for scientific purposes. The review highlights the current view on the possibility of using existing biomarkers in the diagnosis of UC in practice. The results of a pilot study in which the level of zonulin in the feces was determined in patients with diagnosed UC are presented.

KEY WORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, biomarkers, zonulin.

CONFLICT OF INTEREST. The publication was prepared at the Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia with funding from a grant from the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (NSH-2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of March 17, 2020) 'Development of technology for health preservation of a comorbid gastroenterological patient based on adherence control'.

Введение

Диагностика язвенного колита (ЯК) начинается с анализа жалоб больного, анамнестических сведений, физического обследования, лабораторных тестов [1]. Эндоскопическая оценка состояния слизистой оболочки толстой кишки с гистологическим исследованием биоптатов играет ключевую роль в установлении диагноза. Гетерогенность клинических проявлений, неспецифичность симптомов, а также многообразие внекишечных проявлений ЯК нередко приводят к позднему установлению диагноза и влекут за собой несвоевременное оказание необходимого объема лечебной помощи [2]. Помимо этого, клинические проявления у 10–15% больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) не соответствуют критериям диагноза ЯК или болезнь Крона (БК). Эти случаи квалифицируются как недифференцированный колит [3, 4]. Лабораторные исследования в диагностике ВЗК выполняют

вспомогательную роль, их используют с целью проведения дифференциального диагноза с функциональной и инфекционной патологией, а также оценки активности заболевания, своевременного выявления анемии, эндотоксемии и синдрома мальабсорбции. Такие рутинные тесты, как уровень СОЭ, гемоглобина, лейкоцитов, изменения в лейкоцитарной формуле, а также С-реактивный белок (СРБ), несмотря на свою неспецифичность, отражают выраженность воспаления и позволяют контролировать состояние пациента, прогнозировать ответ на терапию [5, 6]. Однако СРБ является неспецифическим воспалительным маркером и часто может повышаться в других ситуациях, например при наличии бактериальной инфекции. Кроме того, некоторые пациенты с активным заболеванием могут иметь нормальный уровень СРБ [7]. К известным индексам эффективности терапии относится оксфордский индекс: если на 3-й день гормональной терапии частота

стула превышает 8 раз в сутки или составляет от 3 до 8 раз в сутки и при этом величина С-реактивного белка (СРБ) более 45 мг/л, вероятность колэктомии достигает 85% [8].

Диагностические и прогностические биомаркеры ЯК

Нейтрофилы, активируемые антигенными стимулами (инфекция, травма, токсины), продуцируют протеолитические ферменты (лейкоцитарная эластаза) и белки, обладающие антибактериальной активностью (кальпротектин, лактоферрин).

Кальпротектин – это белок цитозоля, связывающий кальций и цинк, который продуцируется полиморфноядерными нейтрофилами. Установлена значимая роль кальпротектина как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кальпротектин выделяется в большом количестве с калом при повреждении слизистой оболочки кишечника, является маркером активности лейкоцитов и воспаления в ЖКТ. На сегодняшний день фекальный кальпротектин считается лучшим лабораторным биомаркером воспаления в кишечнике, поскольку является наиболее точным недорогим 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, 10]. Комитет по выбору терапевтических мишеней при ВЗК (STRIDE) рекомендовал использовать фекальный кальпротектин (ФК) и СРБ для мониторинга ответа, однако до недавнего времени не было единого мнения о том, как использовать эти маркеры для корректировки терапии [11].

Heida *et al.* в метаанализе показали, что дважды повышенный ФК предсказывают рецидив заболевания в течение следующих 2–3 месяцев [12].

Лактоферрин – гликопротеин, который синтезируется нейтрофилами, мононуклеарными фагоцитами и эпителиальными клетками. Важной особенностью лактоферрина является устойчивость к действию протеолитических ферментов, что позволяет ему проходить через ЖКТ в неизменном виде. Его функция состоит в ингибировании роста бактерий через повреждение клеточной мембраны бактерии, уменьшении биодоступности железа. При развитии воспалительной реакции в желудочно-кишечном тракте нейтрофилы и фагоцитирующие клетки мигрируют в очаг воспаления и выделяют гранулы, содержащие лактоферрин. Таким образом, уровень фекального лактоферрина увеличивается при инфильтрации кишечника нейтрофилами, он стабилен в кале в течение 5 дней, его определение осуществляется иммунохимическими методами [13]. Как и в случае с фекальным кальпротектином, лактоферрин используется в дифференциальном диагнозе между воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, поскольку обладает высокой чувствительностью и специфичностью [14].

При воздействии повреждающих факторов клетки слизистой оболочки тонкой кишки экспрессируют **белок, связывающий жирные кислоты** (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP). Это специфический для кишечника белок, связывающий длинноцепочечные жирные кислоты, желчные

кислоты и ретиноиды. I-FABP продуцируется только зрелыми энтероцитами тонкой кишки, поэтому его можно считать специфическим маркером поражения и некроза энтероцитов. I-FABP составляет 1–2% общего содержания белков в цитозоле энтероцитов [15]. На сегодняшний день предлагается использовать его определение в диагностике БК [16], целиакии [17], острой ишемии тонкой кишки [18] и в качестве биомаркера повреждения интестинального барьера у больных с различными заболеваниями кожи, например, псориазом, атопическим дерматитом в рамках концепции «ось „кишка – кожа“» [19].

Одним из маркеров клеточного иммунного ответа, обладающих высокой чувствительностью, является **неоптерин**. Исследование концентрации неоптерина возможно в крови, моче, кале. Определение уровня неоптерина в сыворотке крови используется для оценки клинической активности ВЗК [20]. Согласно результатам исследования, концентрации фекального кальпротектина и фекального неоптерина коррелировали с эндоскопическими показателями при ЯК ($r = 0,75$ и $r = 0,72$ соответственно; $p < 0,0001$ для обоих) и оба фекальных маркера показали сходную точность предсказания эндоскопической активности у больных с БК и более высокой точностью у пациентов с ЯК (88 и 90% соответственно) [21].

В дифференциальной диагностике ВЗК большое значение имеют биомаркеры, указывающие на их аутоиммунную основу. Известно, что у больных ВЗК выявляются повышенные титры антител к **перинуклеарным нейтрофильным антигенам** (pANCA) и **манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae*** (ASCA) [22]. В отечественном исследовании [23] продемонстрировано, что у больных гормонозависимой и (или) гормонорезистентной формой ЯК значимо чаще выявлялся диагностический титр ANCA. Обнаружена ассоциация положительного титра ANCA с часто рецидивирующим течением ЯК. В другом исследовании выявлена прямая корреляция между диагностическим титром ANCA с потребностью в азатиоприне [24] и более высоким риском колэктомии [25] у больных ЯК. В исследовании Van Assche G. продемонстрировано, что pANCA-позитивный статус больных демонстрирует вероятность в потребности назначения инфликсимаба в раннем периоде заболевания [26]. ASCA обнаруживаются у 39–69% пациентов с БК и у 5–15% с ЯК [27].

Одним из методов неинвазивной диагностики кровотечений ЖКТ является определение **гемоглобина и трансферрина в кале**. Иммунохроматографический метод определения скрытой кровопотери (гемоглобин и трансферрин в кале) по сравнению с бензидиновой пробой и тестом с гваяковой смолой исключает возможность ложноположительных результатов исследования и позволяет ориентировочно определить локализацию источника кровопотери в ЖКТ. Одновременное тестирование трех биомаркеров (кальпротектина, трансферрина, гемоглобина) повышает чувствительность неинвазивной диагностики при органической патологии кишечника до 94%, а при обострении ВЗК до 100% [28].

Зонулин – биомаркер кишечной проницаемости

До недавнего времени считалось, что слой пристеночной слизи и эпителиоцитов – это непроницаемый компартмент, который обеспечивает герметичный барьер от внутрипросветного содержимого. Но эта теория была опровергнута

с момента открытия плотных соединений (tight junctions, TJs), которые закрывают парацеллюлярное (околоклеточное) пространство и регулируют поток ионов воды и малых молекул [29]. TJs состоят из двух типов белков – трансмембранные белки, к которым относятся окклюдин и клаудины, а также трицеллюлин, молекулы адгезии соединений (JAMs) 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 [30]. Дисфункция TJs приводит к нарушению целостности кишечного барьера [31]. Строение плотных контактов и внутриклеточные сигнальные события подробно изучены, но об их патофизиологической регуляции известно мало. Оценка барьерной функции кишечника возможна при использовании гистологических исследований и сканирующей электронной микроскопии [32]. Большинство используемых методов связаны с инвазивной процедурой колоноскопии. Использование неинвазивных маркеров, которые позволяют оценить состояние кишечного барьера, целостность эпителия, станет полезным инструментом в прогнозировании течения ЯК и оценке эффективности терапии.

Открытие токсина zonula occludens (zonula occludens toxin, Zot) – энтеротоксина, экспрессируемого токсигенными штаммами *Vibrio cholerae*, который быстро и обратимо открывает плотные межклеточные контакты, расширило понимание сложных механизмов, регулирующих проницаемость кишечника. Комбинация аффинноочищенных anti-Zot-антител позволила идентифицировать гомолог Zot кишечника человека [33]. Это произошло в 2000 году в медицинской школе Мэрилэндского университета, когда группа ученых под руководством д-ра Алессо Фазано исследовала механизмы возникновения диареи у больных холерой. Они обнаружили, что рекомбинантный зонулин приводит к «разборке» плотных межклеточных контактов и демонстрирует повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки при тестировании *ex vivo*. Повышенная проницаемость сохранялась в течение 24 часов после воздействия зонулина и возвращалась к исходному уровню через 48 часов [34]. Зонулин – это белок массой 47 кДа, относится к семейству белков гаптоглобина и является предшественником гаптоглобина-2. Количественно определять его значения возможно как в крови, так и в фекалиях серологическим методом. Исследование зонулина, как правило, ассоциируется с выяснением, есть ли синдром «дырявой кишки» и повышенная проницаемость эпителия у обследуемого человека. Изначально Алессо Фазано с коллегами выявили повышение уровня сывороточного зонулина при глютенной энтеропатии, нецелиакией чувствительности к глютену, сахарном диабете 1 типа [35] по сравнению со здоровой группой контроля. Далее стали появляться сведения об изменении значений зонулина при аутоиммунной патологии [36, 37] и функциональных заболеваниях ЖКТ [38]. Однако в исследовании М. Аjamian с соавт. [39] продемонстрировано, что зонулин в сыворотке не является надежным маркером повышенной кишечной проницаемости у обследуемых лиц, поскольку эти методики не обнаружи-

вают фактического белка в виде прегаптоглобина-2. Ряд исследований демонстрируют, что повышенная кишечная проницаемость играет ключевую роль в патогенезе ВЗК [40, 41]. У клинически бессимптомных пациентов с БК повышенная кишечная проницаемость предшествовала клиническому рецидиву на 1 год, что позволяет предположить, что дефект проницаемости является предиктором новой атаки БК [42]. Гипотеза о том, что аномальная барьерная функция кишечника генетически детерминирована, дополнительно подтверждается наблюдением, что у здоровых родственников первой степени родства больных БК имеется повышенная проницаемость кишечника [41].

В одном из исследований [44] у больных ЯК как в активную фазу заболевания, так и в его ремиссию отмечались повышенная экспрессия клаудина-2, снижение экспрессии окклюдина и ZO-1 по сравнению со здоровой группой контроля. Экспрессия ZO-1 была значимо выше у больных ЯК в стадии ремиссии по сравнению с больными в активной фазе заболевания. При этом экспрессия ZO-1 и окклюдина имела отрицательную корреляцию с С-реактивным белком и СОЭ.

В исследовании, проведенном в Китае в 2010–2011 годах [45], продемонстрировано значимое повышение уровня окклюдина ($7,20 \pm 1,55$ и $1,60 \pm 0,55$) и зонулина ($6,60 \pm 1,26$ и $1,40 \pm 0,55$) у больных ЯК в конце полугодового курса лечения месалазином. Таким образом, выдвигается гипотеза о потере барьерной функции кишечника у больных ЯК, и зонулин является центральным фактором в этом процессе, разрушает и (или) снижает экспрессию TJs, повышает проницаемость кишечника, индуцирует Т-клеточное воспаление слизистой оболочки и контролирует трансмиграцию иммунных клеток, регулирует барьерную функцию кишечника.

Нами проведено пилотное исследование для оценки содержания фекального зонулина у больных ЯК, которые были обследованы и находились под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» с января по апрель 2020 года и в амбулаторной клинике «Академический центр лабораторной диагностики» Омского государственного медицинского университета (ОмГМУ) с мая по декабрь 2020 года. Пациенты были приглашены присоединиться к проспективному исследованию и дали добровольное информированное согласие, после чего были включены в исследование. Критерии включения: возраст старше 18 лет с диагностированным ЯК. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений, характерных эндоскопических и гистологических изменений толстой кишки согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК [46]. Критерии исключения: беременность, тяжелая сопутствующая патология. Во время проведения планового визита был собран анамнез, включающий данные о возрасте, поле, вредных привычках, продолжительности и активности заболевания, предшествующей и настоящей терапии, и проведен осмотр (в том числе измерение роста, массы тела). Взвешивание и измерение роста проводились медицинским

персоналом БУЗОО «ОКБ» и АЦЛД ОмГМУ на сертифицированном ростомере и весах. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса (кг) / вес (m^2). Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации.

Группу обследованных составили 19 больных ЯК (7 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 22 до 62 лет. Медиана возраста на момент проведения исследования составила 35,5 года (32–44 года – 1-й и 3-й квартили соответственно). Образцы стула для определения зонулина были собраны у всех пациентов в одноразовые стерильные контейнеры и хранились при температуре $-70^\circ C$ до момента исследования. При взятии образцов биоматериала руководствовались актуальными требованиями, предъявляемыми к обеспечению преаналитического этапа лабораторных исследований (ГОСТ Р 53079.4–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа»). Исследование проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМУ. Сотрудники лаборатории, проводившие анализ, не были информированы о диагнозе больных и деталях клинической картины заболевания. Содержание зонулина в кале оценивали методом иммуноферментного анализа. Пробоподготовка образцов кала из собранной коллекции для исследования выполнялась с помощью системы Stool preparation system SAS (Immundiagnostik, Германия). Для исследования была использована тест-система IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik, Германия). Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями производителя, его результат был зарегистрирован на планшетном фотометре iMark (Bio-Rad, США).

Статистические методы исследования: для описания количественных показателей в исследуемых группах использовались значения медианы, 1-й и 3-й квартили – Me (Q1; Q3). Сравнение количественных показателей в исследуемой группе проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Предельный уровень ошибки для определения значимости различий определялся как $p < 0,050$. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки связи между исследуемыми величинами.

В ходе исследования выявлено, что уровень фекального зонулина значимо выше у мужчин, больных ЯК. Медианное значение составило 113,3 против 53,9 нг/мл у женщин ($p = 0,008$) (рис. 1).

Выявлено, что уровень фекального зонулина значимо выше у больных ЯК с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 ($p = 0,040$) (рис. 2).

У больных ЯК с отягощенным наследственным анамнезом по аутоиммунной патологии (сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреодит и др.) у родственников первой степени родства значения фекального зонулина значимо выше, чем в группе больных ЯК без отягощенного наследственного анамнеза ($p < 0,050$).

Мы не выявили значимой корреляции между значением фекального зонулина и степенью активности ЯК ($p = 0,450$).

Результаты пилотного исследования являются предварительными и, несомненно, требуют дальнейшего накопления материала, а также поиска новых критериев диагностики, прогноза и оценки эффективности проводимого лечения больных ЯК.

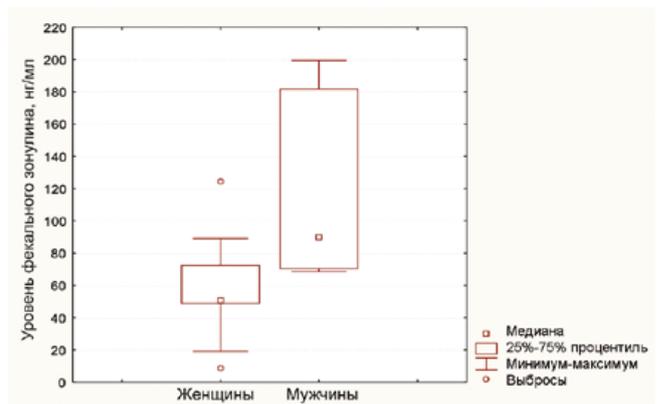


Рисунок 1. Уровень фекального зонулина у мужчин и женщин, больных язвенным колитом.

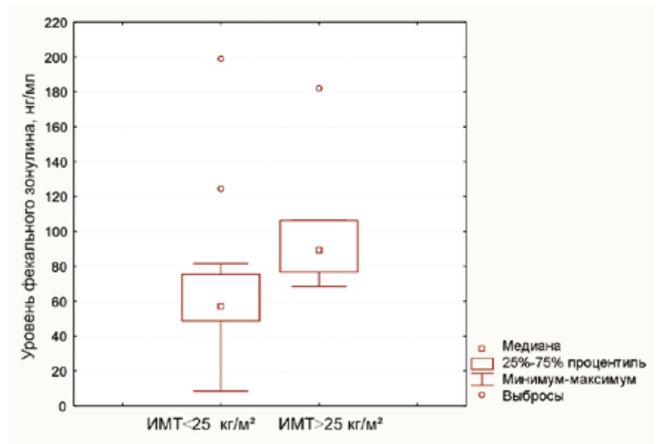


Рисунок 2. Уровень фекального зонулина у больных язвенным колитом, имеющих различный индекс массы тела.

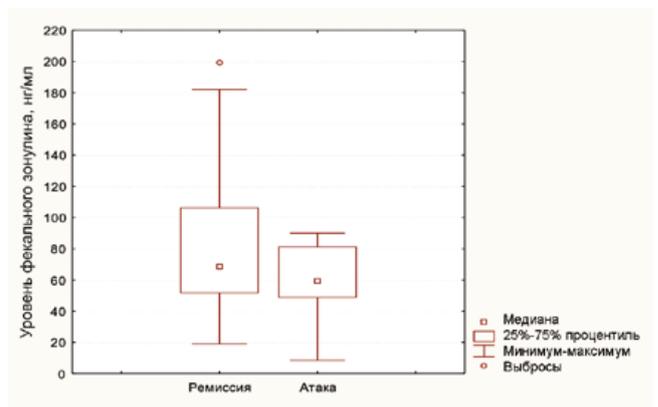


Рисунок 3. Уровень фекального зонулина у больных язвенным колитом, имеющих различную степень активности заболевания.

Заключение

В последние годы появляются новые информативные лабораторные биомаркеры ЯК, которые способствуют проведению дифференциального диагноза с функциональной патологией, дают представление об активности воспаления, позволяют оценить проницаемость кишечника. Большое количество биомаркеров ЯК остаются только на страницах научных статей, и лишь их небольшое количество находят реальное клиническое применение. Интерес к состоянию кишечной проницаемости в патогенезе ЯК возрастает. Исследования в этом направлении с последующей разработкой

эффективных высоковалидных диагностических панелей биомаркеров ВЗК позволит своевременно диагностировать, эффективно лечить, контролировать состояние пациента. Оценка состояния кишечного эпителиального барьера станет важным диагностическим критерием для контроля над течением заболевания и эффективностью лечения.

Список литературы / References

- Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010; 2: С. 60–65.
- Ливзан М.А., Макейкина М.А. Inflammatory bowel disease: modern aspects of diagnosis and treatment. *Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum magazine*. 2010; 2: pp. 60–65.
- Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. *Медицинский совет*. 2010; 3–4: 68.
- Ливзан М.А. Pain syndrome in gastroenterology – therapy algorithm. *Medical Advice*. 2010; 3–4: 68.
- Vatn M.N., Sandvik A.K. Inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50 (6): 748–762.
- Bager P. Anemia in inflammatory bowel diseases is much more than levels of hemoglobin. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2015; 24 (2): 145–146.
- Norouzina M, Chaleshi V., Alizadeh A.H.M., Zali M.R. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2017; 10 (3): 155–167.
- Andoh A., Tsujikawa T., Hata K. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100 (9): 2042–2048.
- Florin T.H., Paterson E.W., Fowler E. V. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41 (3): 306–311.
- Travis S.P.L., Farrant J.M., Ricketts C. et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996; 38: 905–910.
- Долгих Т.И. Фекальный кальпротектин – неинвазивный биомаркер воспалительного процесса кишечника. *Поликлиника. Спецвыпуск Лаборатория*. 2013; 2: 44–46.
- Dolgikh T.I. Fecal calprotectin is a non-invasive biomarker of inflammatory bowel disease. *Polyclinic. Special Issue Laboratory*. 2013; 2: 44–46.
- Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (2): 30–33.
- Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A. Concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Therapeutic archive*. 2015; 87 (2): 30–33.
- Colombel J.F., Panaccione R, Bossuyt P. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 390 (10114): 2779–2789.
- Heida A, Park K.T, van Rheenen P.F. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23 (6): 894–902.
- Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г., Подсохин А.Н., Подсохин С.Н. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; (8): 114–121.
- Moshi 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. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015; 110 (6): 802–819.
- Fakhoury M., Negruj R., Mooranian A., Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of Inflammation Research*. 2014; 7: 113–120.
- Sarikaya M., Ergül B., Doğan Z., Filik L. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Promising Test for Crohn's Disease: A Preliminary Study. *Clinical Laboratory*. 2015; 61 (1–2): 87–91.
- Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G. et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children: a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 8671.
- Oakley S.P., Portek I., Szomor Z. et al. Arthroscopy a potential "gold standard" for the diagnosis of the chondroathy of early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13 (5): 368–378.
- Sikora M., Albert S., Chrabaszcz M. et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (7): 1021.
- Fengming Y., Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Disease Markers*. 2014; 2014: 710915.

- Nancey S., Boschetti G., Moussata D. et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013; 19 (5): 1043–1052.
- Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (Обзор литературы). *Архив неотложной медицины*. 2017; 7 (4): 252–259.
- Sovalkin V.I., Bikbavova G.R., Emelyanova Yu.A. Modern view of the pathogenesis and laboratory diagnosis of ulcerative colitis (Literature review). *Archive of Internal Medicine*. 2017; 7 (4): 252–259.
- Харитонов А.Г., Кондрашина Э.А., Барановский А.Ю. и др. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенного колита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 3: 22–26.
- Kharitonov A.G., Kondrashina E.A., Baranovskiy A. Yu. and other Clinical and immunological features of various variants of the course of ulcerative colitis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013; 3: 22–26.
- Solberg I.C., Lygren I., Cvancarova M. et al. Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease. *Inflamm. bowel dis*. 2009; 15 (3): 406–414.
- Vergara T., Cofré P., Cifuentes S. et al. Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) among patients with ulcerative colitis. *Rev. med. chil*. 2006; 134 (8): 960–964.
- Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur. J. Pharmacol*. 2009; 623 Suppl 1: 17–25.
- Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2004; 10 (5): 661–665.
- Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Нечаева Г.И., Осипенко М.Ф., Долгих Т.И. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 115 (3): 34–38.
- Livzan M.A., Lyalukova E.A., Nechaeva G.I., Osipenko M.F., Dolgikh T.I. Fecal laboratory tests in the complex diagnosis of intestinal diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 115 (3): 34–38.
- Wada M., Tamura A., Takahashi N., Tsukita S. 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; 144 (2): 369–380.
- Krug S.M., Schulze J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 36: 166–176.
- Hartssock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778 (3): 660–669.
- Rasmussen D.N., Karstensen J.G., Riis LB. Confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel disease – A systematic review. *J Crohn's Colitis*. 2015; 9: 1152–1159.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011; 91 (1): 151–75.
- Edelblum K.L., Turner J.R. The tight junction in inflammatory disease: Communication breakdown. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9 (6): 715–720.
- Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2012; 1258 (1): 25–33.
- Tajik N., Frech M., Schulz O. et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 1995.
- Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D. G. et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Medica*. 2019; 110 (2): 95–100.
- Talley N.J., Holtmann G.J., Jones M. et al. Zonulin in serum as a biomarker fails to identify the IBS, functional dyspepsia and non-coeliac wheat sensitivity. *Gut* 2020; 69 (9): 1–3.
- Ajamian M., Steer D., Rosella G., Gibson P.R. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLoSOne*. 2019; 14 (1): e0210728.
- Weber C.R., Turner J.R. Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? *Gut*. 2007; 56 (1): 6–8.
- Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448 (7152): 427–434.
- Turner J.R. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol*. 2006; 169 (6): 1901–1909.
- Tan Y., Guan Y., Sun Y., Zheng C. Correlation of Intestinal Mucosal Healing and Tight Junction Protein Expression in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Med Sci*. 2019; 357 (3): 195–204.
- Jiang Z., Zhang Z., Kong C. et al. Effect of mesalazine on expressions of intestinal tight junction proteins in ulcerative colitis. *Chinese Journal of Gastroenterology*. 2013; 18 (8): 462–464.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017; 1: 6–30.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии. E-mail: galiya1976@mail.ru.
<https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru.
<https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Новиков Дмитрий Георгиевич, к.м.н., доцент, зав. ЦНИЛ, директор научно-образовательного центра. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

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

Автор для переписки: Бикбавова Галия Равильевна. E-mail: galiya1976@mail.ru

About authors

Bikbavova Galiya R. E-mail: galiya1976@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Livzan Mariya A. E-mail: mlivzan@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Novikov Dmitriy G. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Galiya R. Bikbavova. E-mail: galiya1976@mail.ru

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г. Биомаркеры в диагностике ВЗК: вчера, сегодня, завтра. *Медицинский алфавит*. 2021; (6): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-14-18>

For citation: Bikbavova G.R., Livzan M.A., Novikov D.G. Biomarkers in diagnosis of IBD: yesterday, today, tomorrow. *Medical alphabet*. 2021; (6):14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-14-18>



Нарушение метаболизма в лизосомах при онкопатологии как маркер нутриционного прогноза

Г. Г. Варванина, А. Н. Костюченко

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

При онкопатологии роль катепсина L в протеолизе изучена недостаточно, в частности его связь с нутриционным статусом и нутриционным прогнозом.

Цель исследования. Определить эффект нарушенного метаболизма в лизосомах и его связь с развитием нутриционной недостаточности.

Материал и методы. В исследование включено 56 больных (36 с КРП и 20 с раком ПЖ), контрольную группу составили 14 человек. В сыворотке крови определяли катепсин L, цистатин C, ретинолсвязывающий белок (РСБ-4), преальбумин методом ELISA. Статистический анализ проводили по критерию Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (интерквартильный диапазон). Достоверность различий считали существенной при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено, что динамика изменения маркеров эпидермально-мезенхимального перехода свидетельствует о повышении уровня цистатина C (ингибитора катепсина), снижении уровня РСБ во взаимосвязи с катепсином L, что в последующем отражается на снижении уровня преальбумина (маркера соматической протеиновой недостаточности). Катепсин L в комплексе с РСБ определяет один из механизмов развития нутритивной недостаточности и может ее прогнозировать.

Вывод. Определение в комплексе РСБ, катепсина L и преальбумина может служить ранним прогностическим маркером нутритивной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутриционный прогноз, лизосомы, онкопатология, диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disorders of metabolism in lysosomes in oncopathology as marker of nutritional prognosis

G. G. Varvanina, L. N. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

With oncopathology, the role of Cathepsin L in proteolysis is not sufficiently studied, in particular, its connection with the nutritional status and the nutritional forecast.

The purpose of the study. To determine the effect of impaired metabolism in lysosomes and its connection with the development of nutritional failure.

Material and methods. The study includes 56 patients (36 with pancreatic cancer, 20 with CP). In the serum, MMP-9, TIMP-1 and GC were determined by the ELISA method. Statistical analysis was carried out by the criterion of Mann–Whitney. The results were presented in the form of medians (interquartile range). The reliability of differences was considered essential at $p < 0,05$.

Results. It was revealed that the dynamics of changes in the epidermal-mesenchymal transition markers indicates an increase in the level of cystatin C (inhibitor of cathepsins), a decrease in the level of RSB in relations with the Cathepsin L, which is subsequently reflected in the reduction of the level of prealbumin (marker of somatic protein deficiency). Cathepsin L in the complex with RSB determines one of the mechanisms for the development of nutritional failure and can predict it.

Conclusions. The definition in the complex of the RSB, cathepsin L and prealbumin can serve as an early prognostic marker of nutritional insufficiency.

KEY WORDS: nutrition forecast, lysosomes, oncopathology, diagnostics.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Онкологические заболевания являются причиной примерно каждой шестой смерти в мире и характеризуются по меньшей мере пятью основными процессами: пролиферацией, апоптозом, ангиогенезом, инвазией и миграцией клеток [1, 2]. В инвазию и миграцию вовлечены различные процессы, включая потерю адгезии клетка – клетка и клетка – матрикс и деградацию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [3]. При этом опухолевые клетки проявляют повышенную протеолитическую активность, что помогает им проникать через базальную мембрану, мигрировать через нее и способствовать развитию метастазов, основной причине смерти онкологических больных [4]. Катепсины – цистеиновые протеазы. Их роль в протеолизе (особенно катепсина L) изучена недостаточно. Для уточнения механизма протеинового распада и выявления его ранних проявлений (еще не визуализируемых) мы попытались проследить роль внутриклеточного метаболизма в нутриционном гомеостазе.

Цель исследования: определить эффект нарушенного метаболизма в лизосомах и его связь с развитием нутриционной недостаточности.

Материал и методы

В исследование включено 56 больных (36 с КРП и 20 с раком ПЖ). В сыворотке крови определяли катепсин L, цистатин C, ретинолсвязывающий белок (РСБ-4), преальбумин методом ELISA. Статистический анализ проводили по критерию Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (интерквартильный диапазон). Достоверность различий считали существенной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение полученных данных

Злокачественные опухоли – медико-социальная задача, которая требует решения ввиду неблагоприятного прогноза для пациента, поскольку онкологические заболевания являются причиной примерно каждой шестой смерти в мире. Считается,

что рак возникает в результате многоступенчатого процесса, который включает накопление генетических и эпигенетических изменений в клетках, таких как повышенная экспрессия онкогенов и снижение экспрессии генов-супрессоров опухолей. Эти изменения могут привести к снижению репарации ДНК, снижению запрограммированной гибели клеток (апоптозу) и увеличению пролиферации. В здоровой ткани существует равновесие между делением клеток и апоптозом. В опухолях это равновесие нарушается, и злокачественные клетки способны размножаться в отсутствие сигналов от их микроокружения, которое обычно контролирует пролиферацию клеток [2]. Когда опухоль достигает определенного размера, она становится зависимой от роста новых кровеносных сосудов, ангиогенеза, постоянного снабжения кислородом и питательными веществами и удаления продуктов жизнедеятельности. В инвазию и миграцию вовлечены различные процессы, включая потерю адгезии клетка – клетка и клетка – матрикс и деградацию компонентов ВКМ [5].

Злокачественные клетки проявляют повышенную протеолитическую активность, что помогает им переваривать внутриклеточный матрикс. Это переваривание необходимо для того, чтобы раковые клетки проникли в базальную пластинку и мигрировали через нее, что является признаком злокачественности. Инвазия и миграция раковых клеток могут привести к развитию метастазов в отдаленных местах. Все это сопровождается токсико-анемическим, воспалительным, аноректическим, катаболическим синдромами, приводящими в более позднем периоде к кахектическим изменениям, связанным с фазами канцерогенеза [6], формированием RED-синдрома (синдрома относительного энергодифицита), и мышечному распаду и нутриционной недостаточности [7].

В последние два десятилетия исследования были сосредоточены на протеазах и их роли в развитии рака в поисках новых противоопухолевых методов лечения. Протеазы – это большая группа ферментов, которые катализируют расщепление пептидных связей в белках. Они подразделяются на пять категорий: металлопротеазы, включая матриксные металлопротеазы (ММП); цистеиновые протеазы; сериновые протеазы; аспарагиновые протеазы и треониновые протеазы. Другое семейство протеаз состоит из цистеиновых

протеаз, также называемых катепсинами. Слово «катепсин» происходит из греческого языка, где оно означает *переваривать*. Большинство катепсинов выполняют функцию разложения белков в лизосомах большинства типов клеток. Активность катепсинов регулируется балансом между их эндогенными ингибиторами и активацией их неактивных форм предшественников. Семейство катепсинов состоит из 11 членов: В, С, F, H, K, L, O, S, V, W и X/Z (*рис. 1*) [8].

Большинство катепсинов являются эндопептидазами, тогда как некоторые также проявляют экзопептидазную активность. Все катепсины синтезируются в виде неактивных предшественников, при этом эндопептидазы активируются автолизом при кислом pH в лизосомах, а экзопептидазы активируются эндопептидазами. Катепсины являются членами семейства лизосомальных цистеиновых протеаз и обычно располагаются внутри лизосомы. Многочисленные исследования показали корреляцию повышенной протеолитической активности цистеиновых катепсинов с неопластической трансформацией, инвазией опухоли и метастазированием через разрушение компонентов внеклеточного матрикса и базальных мембран при распространении опухоли [9]. Активность регулируется балансом между их эндогенными ингибиторами и активацией их неактивных форм предшественников. Могут экспрессироваться на поверхности клетки и секретироваться во внеклеточное пространство, где они могут разрушать компоненты ВКМ.

При этом цистатин С – ингибитор цистеиновых протеаз.

Цистатины (*рис. 2*) – обратимые, прочно связывающиеся ингибиторы против цистеиновых протеаз, которые выполняют различные физиологические функции [10]. Члены семейства делятся на три группы. Цистатины первого типа, называемые также стефинами, представляют собой внутриклеточные белки, которые присутствуют в большинстве клеток (цистатин А и В). Цистатины второго типа – это секретируемые белки, обнаруженные в большинстве жидкостей организма (цистатины С, D, E/M, F, G, H, S, SA и SN). Третий тип, также называемый кининогенами, представляет собой большие многофункциональные гликопротеины в жидкостях организма, которые работают как белки острой фазы. В иммунной системе цистатины обычно вызывают

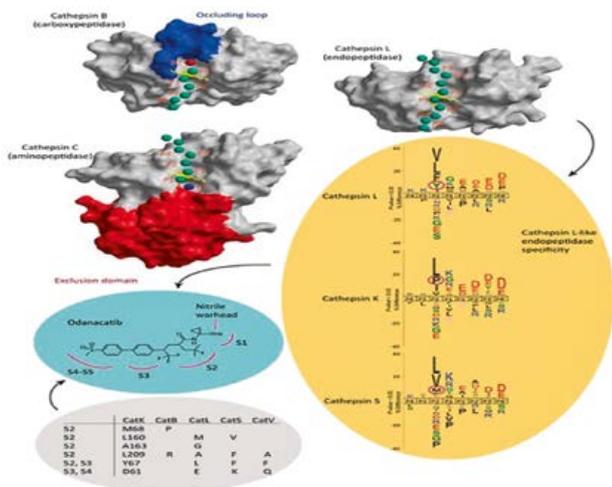


Рисунок 1. Семейство катепсинов.

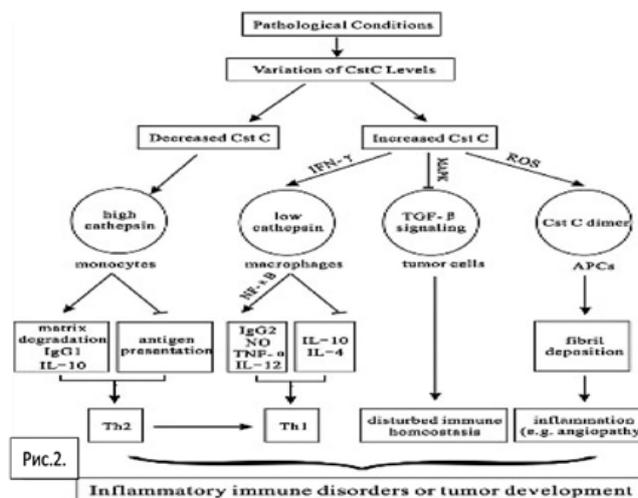


Рисунок 2. Цистатины. Цит. по М. Zi и Y. Xu (2018).

иммуносупрессивные реакции. Фетуин А, цистатин третьего типа, подавляет активность провоспалительных цитокинов и предотвращает чрезмерное воспаление в поврежденных тканях [11]. Цистатины второго типа ингибируют автолиз ММП, который является важным процессом для интактного ремоделирования внеклеточного матрикса [12]. Цистатин С, наиболее распространенный цистатин второго типа, ингибирует катепсины L и S, которые участвуют в процессинге антигена в антигенпрезентирующих клетках, что приводит к подавлению иммунных ответов, опосредованных молекулами МНС класса II [13]. Катепсины, основные мишени ингибирования цистатинов, обычно активируются в раковых клетках и участвуют в инвазии и метастазировании опухоли. Было показано, что высокий уровень цистатина С в сыворотке крови связан с плохим прогнозом у пациентов с колоректальным раком и метастазированием у пациентов с меланомой [14]. Таким образом, регуляция цистатинов и их роль в канцерогенезе человека остаются неизвестными.

Цистатин С, точный маркер скорости клубочковой фильтрации и эндогенный ингибитор цистеиновой протеазы, был обнаружен в различных тканях человека, но в основном во внеклеточной жидкости и сыворотке. Было показано, что повышенные уровни цистатина С в опухолевых тканях коррелируют с благоприятным прогнозом онкобольных, тогда как более высокие уровни цистатина С в жидкостях организма связаны с плохим прогнозом больных раком [10]. Однако при патологии цистатин С связан с различными иммунными ответами, что в конечном счете приводит к аутоиммунным заболеваниям или развитию опухолей. Катепсин L также играет роль в иммунной системе, в частности за счет разрушения инвариантной цепи при процессинге МНС класса II. Это критический этап презентации антигена [2]. Экспрессия катепсина L в тимусе, как было показано, важна для развития естественных клеток-киллеров. Он экспрессируется во всех тканях и типах клеток, и основная функция цистеиновых катепсинов – протеолиз белковых антигенов, генерируемых эндоцитозом патогенов [8], и может влиять на регуляцию клеточного цикла, поскольку он способен разрушать факторы ядерной транскрипции.

Катепсин L (рис. 3) продуцируется в виде препрокатепсина L, транспортируется через аппарат Гольджи как прокатепсин L в секреторных везикулах и затем сохраняется в лизосомах в виде зрелого катепсина L и представляет собой разрушающий матрикс фермент, уровень которого, как известно, повышается при хроническом воспалении [2].

Катепсин L активируется при различных злокачественных новообразованиях – карциномах груди, легких, желудка, толстой кишки, головы и шеи, меланомах и глиомах.

Кроме того, уровень экспрессии катепсина L положительно коррелирует со степенью злокачественности. Экспрессия повышена исключительно в раковых клетках, и поэтому он может быть лучшей терапевтической мишенью, чем другие катепсины [2, 15]. А может ли он быть лучшим маркером развивающихся нарушений в протеиновом обмене при осуществлении искусственной алиментации? Нами исследовался данный аспект: оценивали изменения концентраций цистатина, катепсина L, РБК и преальбумина в плазме и корреляции между ними (рис. 4–6).



Рисунок 3. Катепсин L при раке.

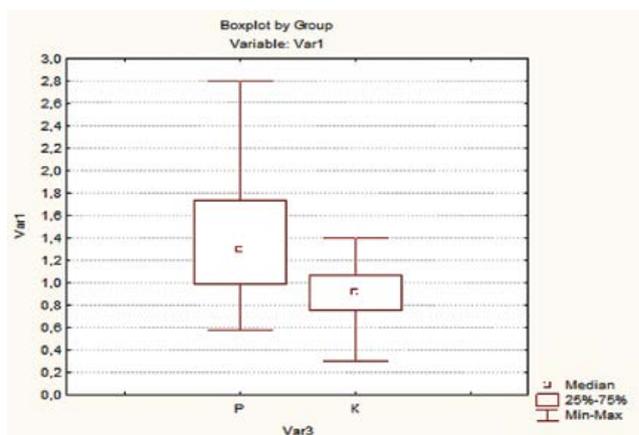


Рисунок 4. Концентрация цистатина С в контроле (к) и группе наблюдения (р).

У больных с онкопатологией выявлено достоверное увеличение цистатина С (рис. 4) по сравнению с контрольной группой. Эти результаты указывают на возможную роль этого ингибитора в росте и прогрессировании опухоли. Эти результаты подтверждаются рядом исследований, где показано, что для цистатина С средняя выживаемость пациентов с низкими уровнями, по-видимому, больше, чем у пациентов с высокими уровнями, но разница не является статистически значимой; значение этого параметра еще предстоит выяснять. Нами обнаружено, что пациенты с высокими уровнями цистатина С имели значительно более низкую вероятность выживания по сравнению с другими комбинациями или с прогностическими значениями отдельных переменных. Также показано, что цистатин С может участвовать в модуляции инвазивного фенотипа опухолей человека.

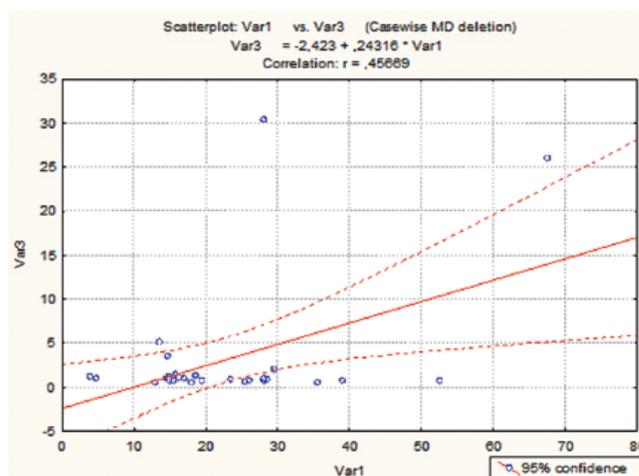


Рисунок 5. Взаимосвязь между уровнем РСБ и катепсином L.

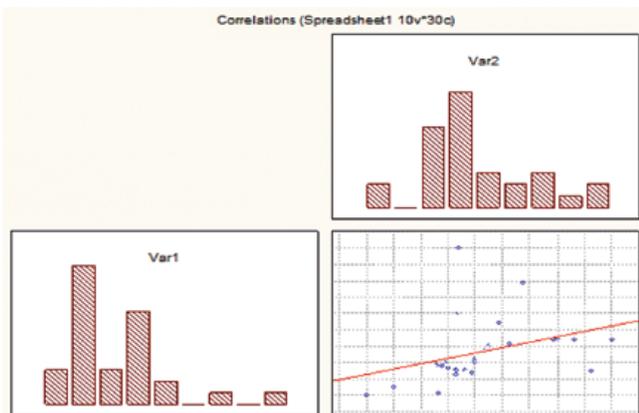


Рисунок 6. Корреляция между РСБ и нутриционным статусом, по данным преальбуминовой концентрации.

Кроме того, нами выявлена положительная достоверная корреляция между уровнем РСБ и катепсином L (рис. 5).

РСБ-4, секретируемый адипоцитами и печенью, является маркером нутритивной недостаточности [16]. В научной литературе также широко обсуждается роль РСБ в патофизиологии воспаления, канцерогенеза и резистентности ткани к инсулину [17, 18]. Нами была проанализирована взаимосвязь между уровнями этой протеазы (катепсин L) и ретинолсвязывающим белком (РСБ) в сыворотке крови пациентов. Все эти данные жестко коррелировали с параметрами нутриционного статуса. В частности, выявлена положительная взаимосвязь между концентрацией преальбумина и РСБ (рис. 6).

Данные были также верифицированы по алиментационно-волеическим параметрам и результатам биоимпедансометрии, характеризующим нутриционный статус. Оказалось, что наиболее существенна зависимость нутриционного статуса от выраженности изменений РСБ, катепсина L и преальбумина в комплексе. В связи с этим для ранней диагностики нутриционного прогноза целесообразно использовать именно эти маркеры алиментационных расстройств. Эти маркеры позволяют проводить более раннюю диагностику и выбирать соответствующую коррекцию с учетом прогноза нутриционной недостаточности.

Выводы

1. Изучение динамики изменения маркеров эпидермально-мезенхимального перехода свидетельствует о повышении уровня цистатина С (ингибитора катепсина),

снижении уровня РСБ во взаимосвязи с катепсином L, что в последующем отражается в снижении уровня преальбумина (маркера соматической протеиновой недостаточности).

2. Определение в комплексе РСБ, катепсина L и преальбумина может служить ранним прогностическим маркером нутритивной недостаточности.

Список литературы / References

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Lankelma J. M., Voorend D. M., Barwari T. et al Cathepsin L, target in cancer treatment? Life Sciences, Volume 86, Issues 7–8, 2010, Pages 225–2333.
3. Cairns RA, Khokha R, Hill RP. Molecular mechanisms of tumor invasion and metastasis: an integrated view. Current Molecular Medicine 3 (7), 659–671, 2003.
4. Gocheva V, Zeng W, Ke D, Klimstra D, Reinheckel T, Peters C, Hanahan D, Joyce JA. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis. Genes & Development 20 (5), 543–556, 2006.
5. Vidak E, Javoršek U, Vizovišek M, Turk B. Cysteine Cathepsins and their Extracellular Roles: Shaping the Microenvironment. Cells. 2019; 8 (3): 264. Published 2019 Mar 20. DOI: 10.3390/cells8030264.
6. Костюченко А. Н. Детоксикационная алиментация паллиативных больных онкологического профиля Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология, № 17, 2020, с. 15–25.
Kostyuchenko L. N. Detoxification alimentation of palliative cancer patients Medical Alphabet. Practical gastroenterology, No. 17, 2020, p. 15–25.
7. Костюченко А. Н. Нутрициология в онкологии. Под ред. АН Костюченко, М., 2019, 319 с.
Kostyuchenko L. N. Nutritionology in Oncology. Ed. L. N. Kostyuchenko, M., 2019, 319 p.
8. Kramer L, Turk D., Turk B., The Future of Cysteine Cathepsins in Disease Management, Trends in Pharmacological Sciences, Volume 38, Issue 10, 2017, Pages 873–898.
9. Yadafi, Tulasi et al. The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management. Cells, Vol. 9, 7 16–79. 13 Jul. 2020. DOI: 10.3390/cells9071679.
10. Mori, Jinichi et al. Cystatin C as a p53-inducible apoptotic mediator that regulates cathepsin L activity. Cancer Science, Vol. 107, 3 (2016): 298–306. DOI: 10.1111/cas.12881.
11. Zhang M, Caragine T, Wang H et al. Spermine inhibits proinflammatory cytokine synthesis in human mononuclear cells: a counterregulatory mechanism that restrains the immune response. J Exp Med 1997; 185: 1759–68.
12. Ray S, Lukyanov P, Ochieng J. Members of the cystatin superfamily interact with MMP-9 and protect it from autolytic degradation without affecting its gelatinolytic activities. Biochim Biophys Acta 2003; 1652 (2): 91–102.
13. Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. Immunology letters. 2018. 196, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.006>
14. Kos J, Krasovec M, Cimerman N, Nielsen HJ, Christensen IJ, Brunner N. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis. Clin Cancer Res 2000; 6 (2): 505–11.
15. Yadafi, Tulasi et al. The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management. Cells, Vol. 9, 7 1679. 13 Jul. 2020. DOI: 10.3390/cells9071679.
16. Greer Julia B et al. "Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Vol. 34, 3 (2019): 387–399. DOI: 10.1002/ncp.10186.
17. Wang Fuchan et al. Retinol-binding protein 4 regulates the biological functions and molecular mechanisms of JEG-3 cells. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, Vol. 11, 12, 5877–5884. 1 Dec. 2018.
18. Винокурова Л. В., Леско К. А., Бордин Д. С., Дубцова Е. А., Тюляева Е. Ю., Варванина Г. Г. Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 20–26.
Vinokurova L. V., Lesko K. A., Bordin D. S., Dubtsova E. A., Tyulyaeva E. Yu., Varvanina G. G. The role of retinol-binding protein in the differential diagnosis of pancreatic cancer. Effective Pharmacotherapy. 2020. Vol. 16. No. 24. P. 20–26.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Варванина Галина Григорьевна, д.м.н., с.н.с. лаборатории научно-диагностических исследований. SPIN-код 8280-4152. ORCID: 0000-0002-2305-0671
Костюченко Людмила Николаевна, д.м.н., проф., acad. PAE, рук. лаборатории нутрициологии. ORCID 0000-0003-3084-7563

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Костюченко Людмила Николаевна.
E-mail: l.kostyuchenko@mknc.ru

Для цитирования: Варванина Г. Г., Костюченко Л. Н. Нарушение метаболизма в лизосомах при онкопатологии как маркер нутриционного прогноза. Медицинский алфавит. 2021; (6): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-19-22>

About authors

Varvanina Galina G., DM Sci, senior researcher at Laboratory of Scientific and Diagnostic Research. ORCID: 0000-0002-2305-0671
Kostyuchenko Lyudmila N. DM Sci, prof., acad. of RAE, head of Laboratory of Nutritional Science. ORCID 0000-0003-3084-7563

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kostyuchenko Lyudmila N. E-mail: l.kostyuchenko@mknc.ru

For citation: Varvanina G. G., Kostyuchenko L. N. Disorders of metabolism in lysosomes in oncopathology as marker of nutritional prognosis. Medical alphabet. 2021; (6): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-19-22>



Особенности работы гастроэнтеролога в условиях пандемии COVID-19

М. А. Бутов, А. С. Василевская, С. В. Шелухина, П. С. Кузнецов, М. В. Борисова, Е. В. Маркова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Целью исследования являлось определение распространенности органической и функциональной патологии при амбулаторном приеме врача-гастроэнтеролога до начала и во время пандемии COVID-19. Проведена оценка 428 клинических случаев амбулаторной обращаемости за два периода. В ходе анализа был выявлен значительный рост функциональной гастроинтестинальной патологии. Во время первого исследуемого периода 36% обратившихся пациентов имели функциональные заболевания ЖКТ, во втором периоде число больных увеличилось до 57%.

Полученные **результаты** позволяют сделать вывод, что, несмотря на то что COVID-19 поражает органы пищеварения наравне с респираторным трактом, возникшие во время пандемии вынужденная изоляция и общая тревожность значительно увеличили рост функциональной патологии ЖКТ, что следует учитывать при разработке схем лечения и ведения больных гастроэнтерологического профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, пандемия, функциональная гастроинтестинальная патология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of gastroenterologist's work in COVID-19 pandemic

M. A. Butov, A. S. Vasilevskaya, S. V. Shelukhina, P. S. Kuznetsov, M. V. Borisova, E. V. Markova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to determine the prevalence of organic and functional pathology at an outpatient appointment with a gastroenterologist before and during the COVID-19 pandemic. An assessment of 428 outpatient clinical cases over two periods was carried out. The analysis revealed a significant increase in functional gastrointestinal pathology. During the first study period, 36% of all applied patients had functional gastrointestinal diseases, in the second period the number of patients increased to 57%.

The results obtained allow us to conclude that, despite the fact that COVID-19 affects the digestive organs along with the respiratory tract, the forced isolation that arose during the pandemic and general anxiety significantly increased the growth of the functional pathology of the gastrointestinal tract, which should be taken into account when developing treatment regimens and managing gastroenterological patients.

KEY WORDS: new coronavirus infection, pandemic, functional gastrointestinal pathology.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Пандемия COVID-19 стала, пожалуй, ключевым событием в истории человечества за последнее время, повлекшим за собой значительные изменения в общественно-политической экономической и психологической сферах развития общества. Ученым разных направлений еще предстоит оценить вызванные ею изменения, в то время как врачи, первыми вставшими на пути еще не встречавшихся событий, уже сейчас в «боевых условиях» вырабатывают новые схемы работы с больными. COVID-19 повлиял на особенности работы врачей всех специальностей. Не стала исключением и гастроэнтерология.

Контингент больных на приеме врача-гастроэнтеролога, согласно нашим наблюдениям, также несколько изменился. Особого внимания требуют пациенты, перенесшие COVID-19, у которых респираторная симптоматика сопровождается в почти половине случаев расстройством пищеварения различной степени тяжести [1, 2]. С другой стороны, возросло число пациентов с функциональной патологией органов пищеварения. Это и понятно, ведь в случае с COVID-19 мы имеем место с самым крупным в истории человечества последних лет масштабам изоляции [3], психологические последствия которого еще предстоит оценить специалистам [4]. Глава ВОЗ Тедрос

Адханом Гебрейесус на брифинге в Женеве указал, что пандемия COVID-19 повлияет на психическое здоровье миллионов еще и в том, что касается симптомов тревоги и страха, отсутствия психологической помощи, усугубляющегося отсутствия социального взаимодействия [5].

Давление средств массовой информации, требования самоизоляции, вторичная гиподинамия, вот далеко не полный перечень факторов, способствующих нарастанию паники в обществе, как следствие – росту хронического чувства неуверенности в завтрашнем дне, страха, тревоги.

Тревога – это отрицательно окрашенная эмоция или, в более выраженном варианте, диффузное ощущение неопределенной угрозы, характер и время реализации которой непредсказуемы. Основной функцией тревоги является предупреждение об опасности, а также активация мобилизации организма для быстрой адаптации при изменении условий внешней среды. При физиологической тревоге отмечаются минимальные изменения вегетативной нервной системы, не приводящие к нарушениям адаптации [6].

В своем развитии патологическая тревога, проявляющаяся как беспредметное, беспочвенное беспокойство, часто обусловлена внутренними причинами, а психоген-

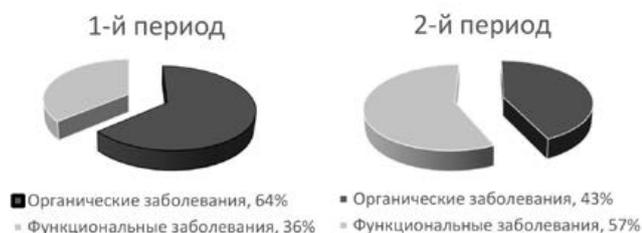


Рисунок 1. Встречаемость органической и функциональной гастроинтестинальной патологии до начала коронавирусной пандемии и во время ее.

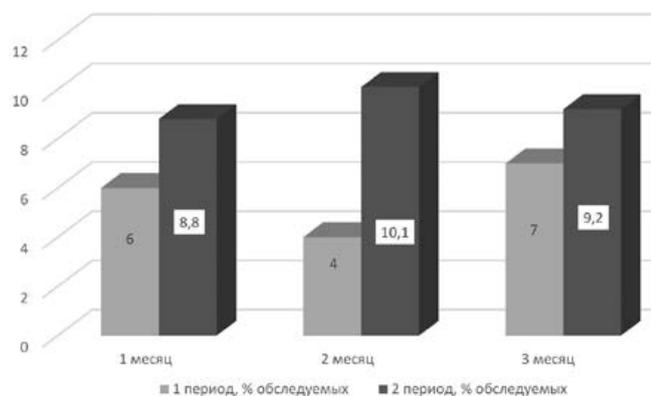


Рисунок 2. Динамика заболеваемости СРК во время пандемии 2020 года (%).

ный фактор в ряде случаев становится поводом, а не причиной ее появления. Даже если тревога спровоцирована внешними обстоятельствами, ее интенсивность неадекватна ситуации.

Патологическая тревога ассоциируется с длительно существующей опасностью, часто сопровождается страхом, что естественным образом готовит организм к ответу на угрозу и для «спасения» запускает многочисленные вегетативные реакции. Разнообразие и переменчивость длительных вегетативных нарушений приводят к дезадаптации и истощению ресурсов организма, что обуславливает наличие в периоды сложных жизненных ситуаций (особенно продолжительных) выраженных вегетативных дисфункций с соответствующей соматической симптоматикой [6, 7].

Пандемию COVID-19, безусловно, можно отнести к длительно существующей опасности, которая способна у значительного количества людей перевести состояние «нормальной» тревоги в патологическую тревожность, и, как следствие, вызвать нарушение вегетативной регуляции многих органов и систем, в том числе и пищеварительной. Нарушение различных звеньев вегетативной регуляции согласованной работы органов пищеварения приводит к развитию так называемых функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР).

В настоящее время ФГИР рассматривают как наиболее распространенную патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции, состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью,

а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [8].

С учетом изложенного мы проанализировали влияние упомянутой психологической нестабильности в обществе на состав больных на приеме врача-гастроэнтеролога.

Цель исследования оценить динамику встречаемости органической и функциональной патологии при амбулаторной обращаемости.

Материалы и методы

Мы рассмотрели 428 клинических случаев амбулаторной обращаемости за два периода. Первый период наблюдения до пандемии коронавирусной инфекции включал декабрь 2019, январь и февраль 2020 года, в течение которого отмечалась минимальная заболеваемость в регионе. Вторым периодом – во время пандемии коронавирусной инфекции с ноября 2020 по январь 2021 года. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее расспрос, оценку объективных данных, лабораторное и инструментальное исследования.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и программ для обработки данных Statistica for Windows.

Результаты исследования

В первый период наблюдения, с декабря 2019 по февраль 2020 года, обратились за амбулаторной помощью 200 человек. При этом у 128 (64%) из них при комплексном обследовании было выявлено органическая патология (включающая эрозивно-язвенную патологию гастродуоденальной зоны, желчнокаменную болезнь [ЖКБ], холецистит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [ГЭРБ], панкреатит). Функциональная патология (функциональная диспепсия, билиарная дисфункция, синдром раздраженного кишечника) была выявлена лишь у 72 (36%) пациентов.

Во втором периоде обследования, с ноября 2020 по январь 2021 года, за помощью обратились 228 человек. Органическая патология органов пищеварения была выявлена лишь у 98 (43%) человек. При этом функциональные гастроинтестинальные расстройства имелись у 130 (57%) из всех обратившихся пациентов (рис. 2).

При анализе выявленной функциональной гастроинтестинальной патологии установлено, что в первый период наблюдения среди всех функциональных расстройств синдром раздраженного кишечника (СРК) был выявлен у 34 (17%) пациентов, однако во втором периоде сравнения данная патология встречалась уже у 64 (28%) пациентов. При оценке распространенности данной патологии по месяцам сравнения выявлено, что встречаемость СРК в декабре 2020 года была до 2,5 раза чаще, чем в начале (январе) 2020 года. Следует отметить, что в феврале 2020 года перед объявлением пандемии функциональная патология кишечника выявлялась уже чаще, чем в двух предыдущих месяцах, что, вероятно, связано с начальными проявлениями тревожного состояния начала пандемии (рис. 2).

Встречаемость дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди в первом периоде наблюдения составила 38 (19%) человек, а во втором периоде, во время пандемии, мы имели рост встречаемости данной патологии до 66 (29%) человек. То есть практически каждый третий обратившийся имел билиарную дисфункцию (рис. 3).

Выводы

Таким образом, очевидно, что во время пандемии COVID-19 и вынужденной изоляции мы видим рост частоты встречаемости ФГИР. На основании выявленной нами тенденции можно предположить дальнейший рост частоты встречаемости ФГИР в условиях продолжающейся пандемии, что следует учитывать при разработке схем лечения и ведения больных гастроэнтерологического профиля. Следует обратить внимание на указанные патогенетические механизмы формирования этих заболеваний, чтобы использовать эту информацию при подборе оптимальных схем лечения.

Кроме того, возрастающее число пациентов с ФГИР, которые часто требуют особого отношения, больших эмоциональных затрат со стороны врача, не исключает необходимости помощи психотерапевта в ведении этих больных.

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.Н., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (3): 7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2.
- Агамагомедова И.Н., Банников Г.С., Кещян К.А., Крюков В.В., Пищикова Л.Е., Полянский Д.А., Понизовский П.А., Шмуклер А.Б., Шпорт С.В. Психические

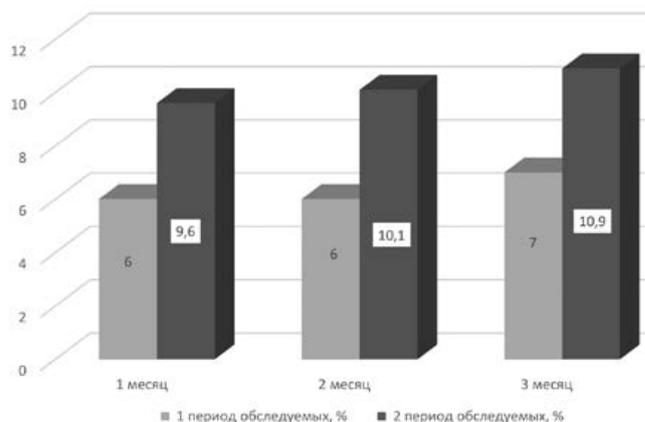


Рисунок 3. Динамика заболеваемости билиарной дисфункцией во время пандемии 2020 года (%).

- реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19: методические указания. М.: НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2020. С. 9.
- Agamagomedova I.N., Bannikov G.S., Keschan K.L., Krukov V.V., Pischikova L.E., Polynskiy D.A., Ponizovskiy P.A., Shmukler A.B., Shport S.V. Mental reactions and behavioral disorders in persons with COVID-19: guidelines. M.: National Medical Research Center of Psychiatry and Addiction. V.P. Serbskogo, 2020. P. 9.
- Сидячева Н.В., Зотова Л.Э. Ситуация вынужденной самоизоляции в период пандемии: психологический и академический аспекты. *Современные наукоемкие технологии*. 2020. № 5. С. 218–225.
 - Sidycheva N.V., Zotova L.E. The situation of forced self-isolation during a pandemic: psychological and academic aspects. M.: Modern high technologies, 2020. P. 218–225.
 - <https://tass.ru/obschestvo/9308251>
 - Фирсова Л.Д. Генерализованное тревожное расстройство в практике гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 80–83.
 - Firsova L.D. Generalized anxiety disorder in the practice of a gastroenterologist. M.: Effective pharmacotherapy, 2020. V. 16, N1, P. 80–83.
 - Иванов В.С. Психические расстройства в гастроэнтерологии. Лекции по психосоматике. Под ред. А.Б. Смулевича. М.: МИА, 2014. С. 157–176.
 - Ivanov V.S. Mental disorders in gastroenterology. Lectures on psychosomatics MIA, 2014. P. 157–176.
 - Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (1) С. 50–60.
 - Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017, 27 (1) P. 50–60.

Статья поступила / Received 05.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Бутов Михаил Александрович, д.м.н., проф., заслуженный врач Российской Федерации, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней. E-mail: butov-m@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3402-1128

Василевская Анна Станиславовна, к.м.н., ассистент кафедры. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4396-5051>

Шелухина Светлана Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5872-1308>

Кузнецов Петр Станиславович, к.м.н., доцент, доцент кафедры. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8997-7381>

Борисова Марина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3845-1600>

Маркова Елена Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6753-7828>

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Рязань

Автор для переписки: Бутов Михаил Александрович. E-mail: butov-m@yandex.ru

About authors

Butov Mikhail A., DM Sci, prof., head of department of propaedeutics of internal diseases. E-mail: butov-m@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3402-1128

Vasilevskaya Anna S., PhD Med., assistant at department. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4396-5051>

Shelukhina Svetlana V., PhD Med., assistant at department. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5872-1308>

Kuznetsov Petr S., PhD Med., associate prof., associate professor at department. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8997-7381>

Borisova Marina V., PhD Med., assistant at department. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3845-1600>

Markova Elena V., PhD Med., assistant at department. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6753-7828>

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author: Butov Mikhail A. E-mail: butov-m@yandex.ru

Для цитирования: Бутов М.А., Василевская А.С., Шелухина С.В., Кузнецов П.С., Борисова М.В., Маркова Е.В. Особенности работы гастроэнтеролога в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (6): 23–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-23-25>

For citation: Butov M.A., Vasilevskaya A.S., Shelukhina S.V., Kuznetsov P.S., Borisova M.V., Markova E.V. Features of gastroenterologist's work in COVID-19 pandemic. *Medical alphabet*. 2021; (6): 23–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-23-25>

Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациента с синдромом перекреста аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита

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

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай перекрестного синдрома аутоиммунного гепатита первого типа с первичным склерозирующим холангитом и болезни Крона. Обсуждены основные симптомы, лабораторные и инструментальные критерии этих заболеваний. Для точной постановки диагноза необходимо обнаружение специфических антител. Особого внимания требует интерпретация изменений в толстой кишке, полученных при поэтажной биопсии. Описанная морфологическая картина не позволяет точно поставить диагноз, ее можно расценить как начальные проявления болезни Крона, микроскопический или эозинофильный колит, признаки глистно-паразитарно инвазии. Обсужден пример дифференциально-диагностического поиска в подобной ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром перекреста, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, воспалительные заболевания кишечника.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа подготовлена в рамках гранта президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (внутр. № НШ-2558.2020.7) (согл. № 075-15-2020-036 от 17.03.2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Difficulties in differential diagnosis of inflammatory bowel diseases in patient with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis

T. S. Krolevets, M. A. Livzan, M. I. Plinder

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

The article presents a clinical case of cross-syndrome of autoimmune hepatitis type 1 with primary sclerosing cholangitis. The main symptoms, laboratory and instrumental criteria of these diseases are discussed. Detection of specific antibodies is necessary for an accurate diagnosis. Interpretation of changes in the colon obtained by stepwise biopsy requires special attention. The described morphological picture does not allow to make an accurate diagnosis, it can be regarded as initial manifestations of Crohn's disease, microscopic or eosinophilic colitis, signs of worm-parasitic invasion. An example of a differential diagnostic search in such a situation is discussed.

KEY WORDS: overlap syndrome, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease.

CONFLICT OF INTEREST: All authors declare no conflict of interest.

The work was prepared within the framework of a grant from the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (ext. No. NSh-2558.2020.7) (acc. No. 075-15-2020-036 of March 17, 2020) 'Development of health-preserving technology for a comorbid gastroenterological patient based on adherence control'.

Введение

Аутоиммунные заболевания – обширный класс разнообразных по своим клиническим проявлениям заболеваний, характеризующихся выработкой аутоантител и возникновением органоспецифичных и неспецифичных повреждений в организме человека. Из всех патологий данная группа заболеваний, пожалуй, является самой загадочной, так как этиологический фактор отсутствует, а механизмы аутоиммунизации в каждом клиническом случае установить невозможно. В мире число заболеваний органов пищеварения аутоиммунного профиля удваивается каждое десятилетие [1, 2].

В настоящее время увеличиваются наши возможности по инвазивной и неинвазивной диагностике аутоиммунных заболеваний гастроэнтерологического профиля, и резуль-

таты практической работы демонстрируют интересные клинические случаи, один из которых мы хотели представить в данной статье.

Клинический случай

На консультативный прием кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» обратился пациент К. 1977 г.р. На момент осмотра пациент не предъявлял активно жалоб, но он сам и его родственники были обеспокоены результатами биохимического анализа крови.

При расспросе установлено, что пациент периодически ощущает выраженную усталость, повышенную утомляемость и сонливость в дневное время. Вес стабилен, на-

сыщаемость обычная, стул ежедневный, оформленный, примеси крови или слизи не отмечает. Со стороны других систем органов жалоб также не предъявляет.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент считает себя больным с 2017 года, когда впервые во время профилактического осмотра в биохимическом анализе крови выявлен синдром цитолиза (подъем аланинаминотрансферазы [АЛТ] и аспаратаминотрансферазы [АСТ] до трех норм). После дообследования в объеме оценки маркеров вирусных гепатитов, суточной меди в моче, церулоплазмينا и трансферрина крови, оценки наличия глистно-паразитарной инфекции в сыворотке крови и по результатам копрологического анализа, аутоиммунного печеночного спектра у гастроэнтеролога выставлен диагноз «аутоиммунный гепатит», назначена комбинация урсодезоксихолиевой кислоты (Урсосан) 750 мг в сутки и адеметионина (Гептрал) 800 мг в сутки, которую пациент принимал в течение 2 лет. При контроле биохимического анализа положительная динамика – нормализация уровня трансаминаз.

В феврале 2019 года во время подготовки к плановому осмотру гастроэнтеролога по результатам биохимического анализа выявлено повышение АЛТ и АСТ до трех норм и впервые уровень гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТ) – более 10 норм (1 155,2 Ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) – максимально до трех норм (706 Ед/л). Пациент был госпитализирован в профильное отделение стационара г. Омска для дообследования и подбора терапии. Во время нахождения в стационаре: неоднократно кал на яйца глистов – отрицательно, проведено УЗИ абдоминальное (признаки диффузных изменений в печени, хронического холецистита, диффузных изменений поджелудочной железы, почек), маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекция – отрицательно, ФГДС – эритематозный / эксудативный гастрит, проксимальный дуоденит. В нижней трети тела желудка на большой кривизне обнаружен полип округлой формы с бугристой поверхностью диаметром 1 см. Проведена электроэксцизия. По результатам морфологического исследования – гиперпластический полип желудка.

При амбулаторном дообследовании в отсутствии субъективных клинических симптомов в связи с синдромом холестаза было выявлено: гипергаммаглобулинемия, аутоантитела IgG к антигену ANA-PCNA – положительно; увеличение уровня С-реактивного белка (5,170 мг/л). Для уточнения характера повреждения желчных протоков было рекомендовано проведение МРТ органов брюшной полости с холангиопанкреатографией, по результатами которого – признаки первичного склерозирующего холангита, умеренно выраженного жирового гепатоза, признаки увеличенных брыжеечных лимфатических узлов. По результатам эластометрии печени – эластичность 8,1 КПа, что соответствует фиброзу II стадии.

В рамках гастроэнтерологического дообследования также выявлено повышение кальпротектин-теста до 450 мкг/г, что потребовало выполнения фиброколоноскопии (ФКС). По результатам ФКС – илеит с явлениями лимфоидной гиперплазии, эпителиальные новообразования

толстой кишки. В рамках проведения дифференциального диагноза болезни Крона взята поэтажная биопсия слизистой тонкой, толстой кишки: в трех из пяти фрагментах сохранена гистоархитектоника, признаки тубулярной аденомы с интраэпителиальной неоплазией, дисплазией низкой степени, в одном из них – умеренный лимфоплазмочитарный инфильтрат в собственной пластинке с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, скопления плазмочитов. В участке подвздошной кишки – признаки репарации эрозивно-язвенного дефекта и лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки, некоторые из которых определяются в мышечном слое, множество эозинофильных лейкоцитов, а также лимфоидных фолликулов со светлым центром. Ввиду недостатка морфологических критериев для постановки диагноза нами была проведена МРТ-энтероколонография, которая выявила в дистальных отделах подвздошной кишки неравномерное утолщение ее стенки до 4,0–4,5 мм, увеличенные округлой формы брыжеечные лимфатические узлы правой половины до 6–8 мм в диаметре, на этом же уровне умеренно усиленный сосудистый рисунок брыжейки. Пациенту повторно была проведена ФГДС для оценки состояния двенадцатиперстной кишки и взятия биоптатов из постбульбарных отделов – поверхностный гастрит, полип желудка, бульбит. Результаты биопсии из постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки продемонстрировали, что слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки – с сохраненной гистоархитектоникой.

Пациент дообследован в отношении глистнопаразитарной инвазии, сальмонеллеза, шигеллеза и иерсиниоза, псевдотуберкулеза. Кал на яйца глистов трехкратно, кишечную группу – отрицательно, ИФА на антитела к описторхозу, лямблиозу, токсокарозу, аскаридозу – отрицательно, антитела IgA *Yersinia enterocolitica* – пограничный результат, суммарно методом РНГА антитела к иерсиниозу (серовары 03, 09), псевдотуберкулезу – отрицательно. Оценка в динамике антител к иерсиниозу также показала отрицательный результат. Кал на токсины А и В к *C. difficile* – также получен отрицательный результат.

Анамнез жизни. Пациент родился в Омской области доношенным, здоровым ребенком. Имеет высшее образование, в данный момент работает. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает. Имеет хронические заболевания, а именно артериальную гипертензию с 2014 года, по поводу которой принимает периндоприл / амлодипин (Престанс) 10 мг, бисопролол (Конкор) 5 мг в сутки. До марта 2019 года также принимал Кардиомагнил 100 мг в сутки, который нами был отменен в связи с выявленными эрозивно-язвенными повреждениями слизистой желудка и подвздошной кишки изменениями по результатам ФГДС и ФКС.

Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез не отягощен, в родословной по отцовской и материнской линии нет патологии ЖКТ. Вредные привычки: курил до 2017 года 10 лет, в данный момент не курит, употребление алкоголя, наркотических средств отрицает. Женат, двое детей, здоровы. Речную рыбу ранее

употреблял, описторхоз был выявлен в 2011 году, лечение билтрицидом с положительным эффектом. В настоящее время с 2011 года речную рыбу не употребляет.

Status praesens. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, телосложение неправильное (абдоминальный тип распределения жировой ткани). Рост 185 см, вес 86,0 кг, ИМТ 25,1 кг/м² – избыточная масса тела. Кожные покровы бледно-розового цвета, умеренной влажности, на передней поверхности живота, груди – множественные рубиновые пятна. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Зев бледно-розового цвета, чистый, миндалины не увеличены. Лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ. Отеков нет. Суставы не деформированы, ограничения активных и пассивных движений нет. Позвоночник искривлен (сколиоз), при пальпации безболезненный. Грудная клетка симметричная, неправильной формы (сколиотическая). Перкуторно над легкими легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, приглушены, 70 в минуту. АД правая рука – 130/70 мм рт. ст., АД левая рука – 130/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации болезненность в правом подреберье, правой подвздошной области. Симптомы напряжения брюшины – отрицательные. Симптомы желчного пузыря: Кера, Ортнера – отрицательные, Мерфи – слабоположительные. Печень не увеличена, край гладкий, плотный, безболезненный. Поджелудочная железа при пальпации по Гроту безболезненная. Слепая кишка при глубокой пальпации в виде плотного цилиндра, умеренно болезненна, смещается, не урчит; поперечно-ободочная, сигмовидная кишка в типичном месте, плотно-эластичной консистенции, безболезненна, смещается, не урчат. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

По имеющимся результатам обследования пациенту был выставлен диагноз «первичный склерозирующий холангит. Синдром перекреста с аутоиммунным гепатитом первого типа, клинико-биохимическая активность – 2 (синдром цитолиза – 2, холестаза – 2), фиброз – 2.

Болезнь Крона с поражением тонкой (терминальный илеит) и толстой кишки, впервые выявленная, активность минимальная (индекс CDAI менее 150 баллов), легкой степени тяжести.

Хронический гастрит морфологически неуточненный, Нр-негативный. Гиперпластический полип желудка. Полипэктомия в июне 2019 года.

Обсуждение

Диагностика аутоиммунного гепатита, согласно рекомендациям EASL (2015) [3], затруднена ввиду большой неоднородности клинических, лабораторных и гистологических проявлений. Необходимо предполагать такой диагноз у любого пациента с острым или хроническим заболеванием печени, особенно если присутствуют гипергаммаглобулинемия или признаки других аутоиммунных заболеваний [4]. Дифференциальная диагностика прово-

дится с другими аутоиммунными заболеваниями печени, такими как первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и IgG4-ассоциированный холангит. Кроме того, требуют исключения другие заболевания печени: хронические вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-холангиопатия, алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, гранулематозный гепатит, гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатит, дефицит α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова.

Спектр клинических проявлений разнообразен: от отсутствия явных проявлений поражения печени до тяжелой формы, практически идентичной острому или молниеносному вирусному гепатиту. У трети пациентов клиническая картина характеризуется наличием одного или нескольких неспецифических симптомов, таких как усталость, плохое общее самочувствие, боль в правом верхнем квадранте живота, общая слабость, недомогание, анорексия, потеря веса, тошнота, зуд, желтуха и преходящая полиартралгия мелких суставов без артрита длительностью несколько лет [5]. У другой трети пациентов манифестация АИГ происходит остро. Чаще всего определяется центрилобулярная зона некроза (центральный перивенулит). У остальных наблюдается бессимптомное начало с постепенным прогрессированием без выраженной симптоматики. Диагноз обычно устанавливается в ходе обследования по поводу необъяснимого повышения активности сывороточных аминотрансфераз, обнаруженного при диспансерном осмотре или впервые выявленной гепатомегалии, спленомегалии или признаках портальной гипертензии при трансформации в цирроз печени [6].

В зависимости от вида определяемых антител выделяют три типа АИГ. АИГ-1: более частый тип (около 90% случаев); определяются ANA, SMA или анти-SLA/LP; ассоциация с HLA DR 3, DR 4 и DR 13. АИГ-2: до 10% случаев АИГ; определяются анти-LKM1, анти-LC 1, редко анти-LKM3; ассоциация с HLA DR 3 и DR 7; начинается обычно в детстве и молодом взрослом возрасте; клинически и гистопатологически обычно характеризуется острым тяжелым течением; лечение часто оказывается неэффективным; часто возникают рецидивы после отмены препаратов; очень часто требуется длительное поддерживающее лечение. АИГ-3: SLA/LP-позитивный, в остальном сходен с АИГ-1; часто определяются антитела Ro52. Может протекать более тяжело [7, 8, 9, 10].

У данного пациента дебют заболевания был бессимптомным. Поводом для обследования стал зафиксированный в ходе медицинского осмотра в 2017 году синдром цитолиза. Никаких жалоб, указывающих на аутоиммунный процесс, пациент не предъявлял. Выявленные антитела, соответствующие АИГ первого типа, позволили установить диагноз. Высокая приверженность к модификации образа жизни и лекарственной терапии позволила довольно быстро добиться нормализации показателей АлАТ и АсАТ и удерживать их в пределах референтных значений в течение 2 лет. Поводом для поиска других аутоиммунных заболеваний послужило повышение ГГТ более 10 норм и ЩФ более трех норм. Положительный анализ крови на аутоантитела IgG к антигену ANA-PCNA и признаки

первичного склерозирующего холангита по МРТ органов брюшной полости с холангиопанкреатографией позволили диагностировать пациенту синдром перекреста ПСХ с АИГ первого типа.

Первичный склерозирующий холангит характеризуется негнойным деструктивным воспалением и фиброзированием внутри- и внепеченочных желчных протоков с появлением внепеченочных желчных протоков с участками стеноза, облитерации и мешковидной деформации [11]. Это заболевание нередко ассоциировано с ВЗК. У 50% больных ПСХ выявляются рANCA и ANA [10]. Клиническими проявлениями заболевания являются слабость, кожный зуд, холестатическая желтуха. Для исключения перекрестного синдрома ACG (2015) рекомендует выполнение МРХПГ всем пациентам с АИГ моложе 25 лет с повышением ЩФ в два и более раз от верхнего порога нормы [12].

В отличие от других аутоиммунных заболеваний печени, для ПСХ не существует специфических аутоантител, хотя могут выявляться разные их виды. В рекомендациях EASL [13], Российской гастроэнтерологической ассоциации уточняется, что для установления диагноза рутинный скрининг антител не требуется. Наиболее часто в 26–94% случаев при ПСХ определяются атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA). Антиядерные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (ASMA) выявляются при ПСХ в 8–77% и 0–73% случаев соответственно [12].

Кроме того, выявленные изменения у пациента в ходе проведения ФКС требовали исключения болезни Крона, так как в 70–80% случаев ПСХ сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [11]. Результаты поэтажной биопсии слизистой толстой и тонкой кишки оказались неоднозначными. Эозинофильная инфильтрация собственной пластинки, найденная в биоптатах подвздошной кишки, требует дифференциальной диагностики с глистнопаразитарными инвазиями, медикаментозными колитами, болезнью Крона и эозинофильными колитами.

Главная особенность гистологической картины болезни Крона – это трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки, формирование свищей и спаек [2, 13, 14, 15]. Полученные результаты биопсии свидетельствуют о болезни Крона и могут быть интерпретированы как дебют болезни. В данном случае это будет означать, что у пациента имеются три аутоиммунных заболевания.

Эозинофильные заболевания ЖКТ – редкие хронические иммунопатологические заболевания, протекающие преимущественно эозинофильным воспалением различных отделов ЖКТ [16]. Клинически для эозинофильных заболеваний ЖКТ характерно отсроченное развитие симптомов и отсутствие типичных для реактивного механизма проявлений со стороны кожи и респираторной системы [17]. Эозинофильный колит проявляется диареей и кровью в стуле, что всегда требует исключения ВЗК. Эндоскопически в толстой кишке характерны очаговая гиперемия, исчезновение или смазанность сосудистого рисунка, лимфодулярная гиперплазия. Характерно также увеличение лимфоидных фолликулов в подвздошной кишке

(терминальный илеит), что иногда ошибочно расценивается как признак болезни Крона. При этом изменения могут быть не в каждом биоптате, так как для эозинофильных заболеваний ЖКТ характерно очаговое поражение, поэтому при проведении эндоскопии желательнее брать несколько биоптатов из каждого отдела [16]. Наличие эозинофильной инфильтрации, по данным биопсии подвздошной кишки в этом клиническом примере, наталкивает на мысль о дифференциально-диагностическом поиске в данном направлении. Однако отсутствие вторичных причин эозинофильного поражения по результатам анализов кала и клинических проявлений (диарея, кровь в стуле) не позволяет расценивать данный диагноз как возможный.

Если рассуждать о вторичном варианте эозинофильного колита, то подобную морфологическую картину могут давать кишечные гельминтозы (аскаридоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, трихоцефалез), медикаментозные колиты (клозапин, карбамазепин, рифампицин, НПВС, циклоспорин), идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника, аллогенная трансплантация костного мозга [18]. В данной ситуации необходимы повторные анализы кала на яйца гельминтов и серологические исследования крови на наличие специфических антител. Стоит также отличать эозинофильный колит от первичной эозинофилии толстой кишки, при которой морфологические изменения являются находкой и не вызывают клинических проявлений. Первичная эозинофилия толстой кишки не требует какой-либо терапии, тогда как эозинофильный колит требует строгого лечения, аналогичного лечению ВЗК [19].

Кроме того, необходимо принимать во внимание микроскопический колит. Микроскопический колит – это заболевание, возникающее преимущественно у женщин пожилого возраста и проявляющееся клинически обильной водянистой диареей без примеси крови, а морфологически чаще интактной слизистой оболочкой кишечника или признаками незначительного воспаления [20]. Морфологически выделяют лимфоцитарный колит (инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки интраэпителиальными лимфоцитами более 20 в поле зрения при сохраненной архитектонике слизистой оболочки) и коллагеновый колит (утолщение базальной мембраны за счет депозитов коллагена в ней). Как правило, первый характеризуется незначительным утолщением субэпителиального коллагенового слоя, хотя и менее выраженным, чем при втором [21]. Данная патология не так очевидна, так как наш пациент мужского пола, молодого возраста, не предъявляющий жалоб на диарею. К тому же морфологическая картина демонстрирует, что количество лимфоцитов не превышает 20, а изменения слизистой оболочки сочетаются с трансмуральным сегментарным поражением толстой кишки.

Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника в условиях редкого сочетания с аутоиммунным поражением печени по типу overlap-синдрома [22].

Ведение таких пациентов осложняется отсутствием разработанных стратегий лечения в условиях подобной

полиморбидности. Проанализировав национальные руководства и рекомендации, мы назначили пациенту урсодио-зоксихолиевую кислоту 500 мг три раза в сутки, адеметионин (Гептрал) 400 мг два раза в сутки, Будесонид 9 мг в сутки, азатиоприн 100 мг раз в сутки. К лечению после получения результатов гистологического исследования биоптатов толстой кишки добавлен месалазин (Пентаса) 4 г в сутки. Высокая приверженность пациента позволила добиться улучшения в виде снижения активности синдрома цитолиза и холестаза на 8-й неделе лечения. Ввиду сложности интерпретации результатов гистологического исследования, полученного при ФКС, выбрана выжидательная тактика с контролем ФКС и поэтапно биопсией через 6 месяцев.

Список литературы / References

- Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease. *Immunol Lett*. 2014 Oct; 161 (2): 231–5. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.04.004.
- Su HJ, Chiu YT, Chiu CT, Lin YC, Wang CY, Hsieh JY, Wei SC. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc*. 2019 Jul; 118 (7): 1083–1092. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.07.005.
- Белоусова Е. А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009; 13: 38–44. Belousova E. A. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju bolezni Krona. *Farmateka*. 2009. No. 13. S. 38–44. (In Russ.)
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*. 2015 Oct; 63 (4): 971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014 Mar; 60 (3): 612–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.020.
- Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. Под ред. О. М. Драпкиной. М., 2019. 20 с. Brief algorithms for managing patients at the stage of primary health care. A guide for general practitioners. Ed. by O. M. Drapkina. M., 2019. 20 p. (In Russ.)
- Кононов А. В., Ливзан М. А. Медицина, основанная на доказательствах, практике клинического патолога. Сибирский консилуим. 2000; 2: 18–22. Kononov A. V., Livzan M. A. Evidence-based medicine, clinical pathologist practice. *Siberian council*. 2000; 2: 18–22.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec; 25 (6): 689–700. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.011.
- Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171–182. Autoimmune hepatitis (core.ac.uk).
- 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59. Mozhgovoy S. I., Livzan M. A., Krolevets T. S., Shimanskaya A. G. Neuroendocrine Tumour as a Diagnostic and Prognostic Criterion for Autoimmune Gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (6): 49–59. (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59.
- О. П. Федорова, Н. Г. Горбаткова, О. В. Дудко. Клинический случай сочетанного первичного склерозирующего холангита, неспецифического язвенного колита и аутоиммунного гепатита. Семейная медицина. 2018; 1 (81): 92–94. O. P. Fedorova, N. G. Gorbatkova, O. V. Dudko. A clinical case of combined primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and autoimmune hepatitis. *Family Medicine*. 2018; 1 (81): 92–94.
- Райхельсон К. Л., Пазенко Е. В., Марченко Н. В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 121–130. DOI: 10.26442/2075-1753_19_8.121-130.

- Raikhelson K. L., Pazenko E. V., Marchenko N. V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 121–130. DOI: 10.26442/2075-1753_19_8.121-130.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*. 2017 Jul; 67 (1): 145–172. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
 - С. В. Столов, И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская [и др.]. Спорные и нерешенные вопросы медикосоциальной экспертизы больных воспалительными заболеваниями кишечника. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2020 (1): 110–120. S. V. Stolov, I. G. Bakulin, M. I. Skalinskaja [et al.]. Controversial and unresolved issues of medical and social examination of patients with inflammatory bowel diseases. *Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry*. 2020 (1): 110–120.
 - Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуцких ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТГ, Николаева НН, Никитина НВ, Никулина ИВ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Рогачиков ЮЕ, Светлова ИО, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Халиф ИЛ, Чашкова ЕЮ, Шчукина ОБ, Язенок НС, Яковлев АА. 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. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463. Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovskiy AYU, Valuytskikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov YUE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 445–63. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
 - Корниенко ЕА, Моисеенкова ЮА, Волкова НЛ, Лобода ТБ. Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 482–496. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496. Kornienko EA, Moiseenkova YuA, Volkova NL, Loboda TB. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 482–96. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496.
 - Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders: Clinical Care and Future Directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Sep; 67 (3): 318–321. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002040.
 - Каюрова М., Автомонова Т. Эозинофильный колит. Медицина: теория и практика, 5 (1), 2020. 112–120. Извлечено из <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2342> Kayurova M., Avtomonova T. Eosinophilic colitis. *Medicine: theory and practice*, 5 (1), 2020. 112–120. Retrieved from <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2342>
 - Impellizzeri G, Marasco G, Eusebi LH, Salfi N, Bazzoli F, Zagari RM. Eosinophilic colitis: A clinical review. *Dig Liver Dis*. 2019 Jun; 51 (6): 769–773. DOI: 10.1016/j.dld.2019.04.011.
 - Munck LK, Wildt S, Engell PJ, Bonderup OK. Mikroskopisk kolitis er en hyppig årsag til kronisk diarré (Microscopic colitis is a common cause of chronic diarrhoea). *Ugeskr Laeger*. 2014 Feb 17; 176 (8A): V10130601. Danish. PMID: 25350302.
 - Осадчук Михаил Алексеевич, Свистунов А. А., Осадчук М. М. Микроскопический колит: современное состояние проблемы. *Клин. мед.* 2015; 93 (7): 21–25. УДК 616.348-002-036.1-07-08. Osadchuk M. A., Svistunov A. A., Osadchuk M. M. Microscopic colitis: current state-of-the-art. *Clin. med*. 2015; 93 (7): 21–25.
 - Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. *Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue*. *J Hepatol*. 2011 Feb; 54 (2): 374–85. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Кролевец Татьяна Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-7452-7230

Ливзан Мария Анатольевна, д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Плиндер Мария Ильинична, клинический ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии по специальности «гастроэнтерология». ORCID: 0000-0001-6300-367X

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

Автор для переписки: Кролевец Татьяна Сергеевна. E-mail: mts-8-90@mail.ru

Для цитирования: Кролевец Т. С., Ливзан М. А., Плиндер М. И. Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациента с синдромом перекреста аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита. *Медицинский алфавит*. 2021; (6): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-26-30>

About authors

Krolevets Tatyana S., PhD Med, associate prof. at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. ORCID: 0000-0002-7452-7230

Livzan Maria A., DM Sci, prof., head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Plinder Maria I., clinical resident at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. ORCID: 0000-0001-6300-367X

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

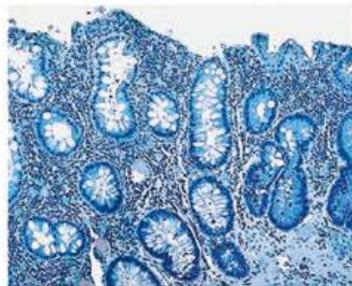
Corresponding author: Krolevets Tatyana S. E-mail: mts-8-90@mail.ru

For citation: Krolevets T. S., Livzan M. A., Plinder M. I. Difficulties in differential diagnosis of inflammatory bowel diseases in patient with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Medical alphabet*. 2021; (6): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-26-30>



Quantum Blue (Buhlmann, Швейцария)

РЕФЛЕКТОМЕТР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В ОБРАЗЦАХ КАЛА



КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЛЕ:

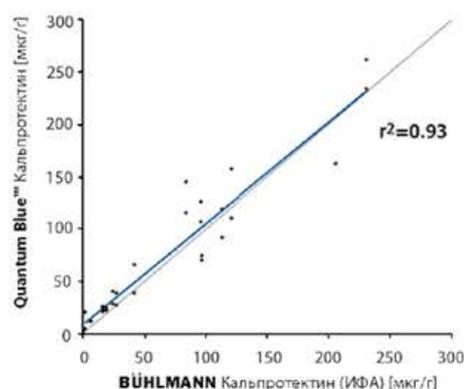
Кальпротектин — маркер воспаления, высвобождается нейтрофилами и макрофагами при их активации

Кальпротектин в кале позволяет дифференцировать воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) от синдрома раздраженного кишечника (СРК)

Высокая диагностическая ценность: низкая концентрация — отсутствие органического заболевания кишечника

Чувствительность для болезни Крона 99,9%, специфичность 97% (!);

Чувствительность для СРК 85%, специфичность 71%



ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТА:

Общая продолжительность анализа: экстракция — 5 минут + собственно анализ — 12 минут

Отличная корреляция результатов анализа с данными, полученными методом ИФА ($r^2 = 0.93$)



Quantum Blue®
Reader



ЗАО БиохимМак / 119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, строение 11 / телефон (495) 647-27-40, 939-10-60 / факс (495) 939-09-97 / e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru

Особенности использования НПВС в условиях пандемии. Взгляд гастроэнтеролога

Е. И. Сас

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

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства, используемые для терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями. Данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, травматологии и т.д. Основной механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), а также воздействием на ЦОГ-1 и подавлением синтеза цитопротективных ПГ, что определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В условиях пандемии использование данной группы препаратов увеличилось многократно. Особенности клинического течения как самой вирусной инфекции, так и использования других лекарственных средств, приводят к значительному изменению фармакодинамики и фармакокинетики НПВП, что может повлечь за собой развитие нежелательных побочных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелоксикам, НПВП, безопасность, клиническая практика, клиническая фармакология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of NSAIDs' use in pandemic. Gastroenterologist's view

E. I. Sas

Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs used to treat acute and chronic pain associated primarily with inflammatory changes. This group of drugs is widely used in neurology, rheumatology, traumatology, etc. The main mechanism of action of the drugs is associated with the effect on cyclooxygenase-2 (COX-2) and blockade of the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins (PG), as well as the effect on COX-1 and suppression of the synthesis of cytoprotective PG, which determines the possibility of side effects from the gastrointestinal tract. In the pandemic, the use of this group of drugs has increased many times over. Features of the clinical course of both the viral infection itself and the use of other drugs leads to a significant change in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of NSAIDs, which may lead to the development of undesirable side effects.

KEY WORDS: NSAIDs, safety, clinical practice, clinical pharmacology.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства, используемые для терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями [1]. Поскольку боль сопровождает большинство заболеваний и является наиболее значимым для пациента их клиническим проявлением, это группа препаратов заняла уникальную нишу. Вследствие чего данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, кардиологии, онкологии и т.д. Широко НПВП используются и при инфекционных процессах: их способность уменьшать гипертермию, устранять головную боль и миалгию на фоне воспалительного процесса широко и повсеместно используется врачами. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции использование НПВП значительно возросло. Сразу же перед врачами возник ряд новых вопросов: как течение самой инфекции может повлиять на фармакодинамику и фармакокинетику НПВП, как использование других лекарственных средств скажется на частоте развития нежелательных явлений при использовании НПВП, выбор НПВП для коморбидного пациента. Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо понимать механизм действия данной группы препаратов и механизм развития побочных эффектов.

Механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ). Однако неспецифическое воздействие НПВП на ЦОГ-1 и подавление синтеза цитопротективных (физиологических) ПГ определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Снижение синтеза ПГ сопровождается существенным снижением защитного потенциала слизистой оболочки (СО) и сопровождается ее повреждением экзо- и эндогенными факторами агрессии. Следует отметить, что данный эффект носит системный характер и не зависит от пути введения НПВП в организм (перорально, ректально, внутримышечно и т.д.). Под НПВП-ассоциированными повреждениями ЖКТ чаще всего понимают изменения гастродуоденальной области – гастропатию, однако данные повреждения характерны для всей СО, в том числе и кишечника.

Если попытаться классифицировать все повреждения ЖКТ, вызванные приемом НПВП, их можно условно разделить по «этажам»:

1. диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП;
2. НПВП-ассоциированные поражения пищевода;
3. НПВП-ассоциированная гастропатия;
4. НПВП-ассоциированная энтеропатия.

Однако мы не отметили еще одно из распространенных нежелательных явлений использования НПВП – поражение печени. В период коронавирусной пандемии отмечился значительный рост поражений печени среди осложнений заболевания со стороны органов ЖКТ. Столь широкая распространенность поражения печени у пациентов с COVID-19 объясняется тем, что коронавирус через рецепторы ACE₂ может непосредственно повреждать холагангициты [2], а также эндотелиальные, перивенулярные клетки и, возможно, гепатоциты [3]. Презентация рецепторов ACE₂ энтероцитами полагает влияние инфекции через нарушенный барьер СО кишечника и билиарный тракт [2]. По экспериментальным данным, экспрессия и активность ACE₂ значимо повышались в гепатоцитах и холагангицитах при гипоксии [4]. Новая коронавирусная инфекция, как и другие системные вирусные инфекции, за счет развития системной воспалительной реакции и цитокиновой агрессии могут вызывать «реактивный гепатит» и ухудшать течение хронических диффузных заболеваний печени. В патогенезе поражения печени необходимо учитывать лекарственную токсичность высоких доз противовирусных препаратов (ремдесивир, [гидроксид]хлорохин, фапираивир), антибиотиков и НПВП.

С другой стороны, имеющееся поражение печени делает пациента более восприимчивым к новой коронавирусной инфекции и повышает риск ее тяжелого течения. При хронических диффузных заболеваниях печени отмечен повышенный уровень экспрессии ACE₂, который является воротами для проникновения коронавируса в клетку. Кроме того, больные с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени подвержены повышенному риску инфицирования вследствие имеющейся иммунной дисфункции [5]. Таким образом, одной из наиболее важных задач при выборе НПВП у пациента с коронавирусной инфекцией будет наименьшая гепатотоксичность. К сожалению, парацетамол, так активно рекомендуемый для данной категории пациентов, является лидером по гепатотоксичности, уступая только нимесулиду [6, 7]. Лидерами по «печеночной безопасности» остаются мелоксикам и теноксикам.

Учитывая прямое цитотоксическое действие вируса на клетки СО ЖКТ, а также роль микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) в развитии постковидных осложнений, нам необходимо более подробно рассмотреть механизм повреждающего действия НПВП на слизистую желудка и кишечника. Особое значение в диагностике НПВП-ассоциированной гастропатии приобретает эндоскопическое исследование, поскольку повреждение СО желудка протекает чаще всего асимптомно. Снижение защитного потенциала СО желудка к воздействию агрессивных факторов (соляной кислоты и пепсина) сопровождается ее повреждением, но основной механизм действия НПВП, купирование воспалительных изменений, в значительной степени минимизирует клинические проявления. Таким образом, НПВП-ассоциированная гастропатия может быть как случайным открытием при эндоскопии, так и впервые манифестировать желудочно-кишечным кровотечением. По данным эпидемиологических исследований, у одного пациента из ста регулярно принимающих НПВП

наблюдаются перфоративные язвы и кровотечения [8]. У пациентов, вынужденных длительно принимать НПВП, риск развития осложнений соответственно значительно возрастает. Использование селективных НПВП (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) достоверно снижает риск развития летальных осложнений, однако не исключают их [9]. Бессимптомность течения, а также склонность к рецидивированию НПВП-ассоциированной гастропатии требуют проведения своевременной диагностики и лечения данного вида патологии. С целью предупреждения данного вида осложнений выделяются следующие факторы риска:

- наличие язвенного анамнеза;
- одновременный прием нескольких НПВП (включая кардиологический аспирин);
- пожилой возраст;
- высокие дозы НПВП;
- сопутствующий прием антикоагулянтов;
- использование глюкокортикоидов [10].

Какие же дополнительные факторы риска привнесла нам пандемия? Как было уже сказано выше, это прямое цитотоксическое действие вируса на клетки СО ЖКТ, а также его негативное влияние на МТКК [11–14]. Вторым фактором, негативно воздействующим практически на все органы и системы, оказалось негативное воздействие вируса на систему свертываемости крови. В самом начале пандемии никто вообще и не думал о важнейшей роли нарушения свертывания крови при новой коронавирусной инфекции. На вскрытиях находили тромбы в сосудах легких. Затем начали появляться первые публикации о тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА) при тяжелых формах COVID-19, что привело к пересмотру основных направлений лечения пациентов данной категории [15, 16]. Таким образом, мы получили сразу несколько дополнительных факторов, негативно воздействующих на СО ЖКТ.

С одной стороны, микротромбозы (бронхоальвеолярная область не будет здесь исключительной зоной воздействия, нарушения микроциркуляции коснутся всех органов и систем) будут ухудшать резистентность СО ЖКТ к повреждающим факторам. Здесь закономерно вспомнить исследование MEDAL по оценке безопасности эторикоксиба и диклофенака для верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом. Общие клинические явления со стороны верхних отделов ЖКТ (отношение рисков [ОР] = 0,57; 95% ДИ: 0,45–0,74; $p < 0,0001$), а также неосложненных желудочно-кишечных событий (ОР = 0,69, 95% ДИ: 0,57–0,83; $p = 0,0001$) были значительно реже при использовании эторикоксиба, чем при применении диклофенака. Однако по осложненным событиям между эторикоксибом и диклофенаком разницы не было (ОР = 0,91; 95% ДИ: 0,67–1,24; $p = 0,6610$) [17]. Таким образом, риск развития кровотечения оказался практически одинаковым. При этом было отмечено, что уменьшение числа неосложненных явлений при применении эторикоксиба сохраняется у пациентов как принимающих ИПП, так и у пациентов при регулярном применении низких доз аспирина. Увеличение риска развития тромбоэмболиче-

ских явлений у пациентов с заболеваниями сердца на фоне приема коксибов может объяснить парадоксальный положительный эффект от приема низких доз аспирина на частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ [18, 19]. И наоборот – нарушение микроциркуляции в СО ЖКТ может в какой то степени объяснить отсутствие разницы между эторикокибом и диклофенаком по осложненным событиям со стороны ЖКТ.

С другой стороны, назначение антикоагулянтной терапии является классическим фактором риска развития кровотечения.

Таким образом, наличие перечисленных факторов, как и собственно сам факт приема НПВП, является показанием для проведения контроля и профилактики с целью предупреждения нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Целью профилактических мероприятий является предотвращение осложнений со стороны ЖКТ, а также предупреждение появления или рецидива эрозивных и язвенных поражений. Основное значение уделяется рациональному выбору НПВП с учетом индивидуальных особенностей пациента и фактору неблагоприятных сочетаний препаратов (антикоагулянты, глюкокортикоиды и т. д.). Отдельное направление профилактики НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ занимает выбор гастропротективных препаратов. С учетом рецидивирующего течения НПВП-гастропатии продолжительность приема этих препаратов должна соответствовать длительности приема НПВП. Согласно рандомизированным клиническим исследованиям и вопреки расхожему мнению, антацидные препараты и сукральфат неэффективны для профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии [20–22]. В то время как использование секретолитических препаратов (H_2 -гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы) и гастропротекторов – стимуляторов синтеза простагландинов и гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и кишечника (мизопростол и ребамипид) позволяет существенно снизить риск ее развития [21].

Заключение

Таким образом, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции перед врачами более насущно встали вопросы рациональной фармакотерапии, правильного выбора НПВП с целью предупреждения нежелательных явлений со стороны ЖКТ (гепатотоксичности и повышенного риска развития кровотечений). Прежде всего эти мероприятия должны сопровождаться ранней диагностикой данных осложнений, а также выделением соответствующих групп риска с последующим профилактическим назначением гастро- и гепатопротекторов.

Сведения об авторе

Сас Евгений Иванович, проф. 2-й кафедры (терапии, усовершенствования врачей).

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

Для переписки: E-mail: doctorsas@rambler.ru.

Для цитирования: Сас Е. И. Особенности использования НПВС в условиях пандемии. Взгляд гастроэнтеролога. Медицинский алфавит. 2021; (6): 32–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-32-34>

Список литературы / References

1. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва, ИМА-Пресс, 2009, 167 с.
Karateev A. E., Yakhno N. N., Lazebnik L. B. and others. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow, IMA-Press, 2009, 167 p.
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerles D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181 (2): 281–292. e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
3. Boggs W. Liver Injury Common With COVID-19. March 13, 2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/926628>
4. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. Chronic liver injury in rats and humans up-regulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005; 54 (12): 1790–1796. DOI: 10.1136/gut.2004.062398.
5. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. 2014; 61: 1385–1396.
6. Maryse Lapeyre-Mestre I, Sabrina Grolleau, Jean-Louis Montastruc Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006 *Fundam Clin Pharmacol*. 2013, 27 (2): 223–30. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.
7. Alaa Rostom, Lawrence Goldkind, Loren Laine. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 May; 3 (5): 489–98. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00777-3.
8. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). Москва, Издательство «Анко», 2000; 142 стр.
Nasonov E. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Prospects for use in medicine). Moscow, Anko Publishing House, 2000; 142 p.
9. Lehmann FS, Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem*. 2005; 5 (5): 449–64.
10. Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Мареев В. Ю. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва, 2006.
Nasonov E. L., Lazebnik L. B., Mareev V. Yu. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow, 2006.
11. Yun Kit Yeoh, Tao Zuo et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
12. Hu J, Zhang L, Lin W et al. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol*. 2021; 108: 187–96.
13. Nejadghaderi SA, Nazemalhosseini-Mojarad E, Asadzadeh Aghdai H. Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Med Hypotheses*. 2020; 147: 110476.
14. Rajput S, Paliwal D, Naithani M et al. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2021; 1–12.
15. Jecko Thachil, Ning Tang et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023–1026.
16. Dominic Wichmann, Jan-Peter Sperhake, Marc Lütgehetmann Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
17. Laine L, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007, 369, 465–473.
18. Sooriakumaran P COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? *Postgrad Med J*. 2006 Apr; 82 (966): 242–245. DOI: 10.1136/pgmj.2005.042234.
19. Søren P, Johnsen, Heidi Larsson, et al. Risk of Hospitalization for Myocardial Infarction Among Users of Rofecoxib, Celecoxib, and Other NSAIDs A Population-Based Case-Control Study *Arch Intern Med*. 2005; 165 (9): 978–984. DOI: 10.1001/archinte.165.9.978.
20. Malmstrom K., Fricke J., Kotey P., et al. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group, single dose study using the dental impaction pain model. *Clin Ther*. 2002. Vol. 24. P. 1549–1560.
21. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Корешков Г. Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Науч. практ. ревматол.*, 2003, 5, 76–78.
Karateev A. E., Nasonov E. L., Koreshkov G. G. NSAID-induced dyspepsia: the prevalence and the possibility of drug correction. *Sci. practical rheumatol.*, 2003, 5, 76–78.
22. Lai K., Chu K., Hui W. et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005, 118 (11), 1271–1278.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021





МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

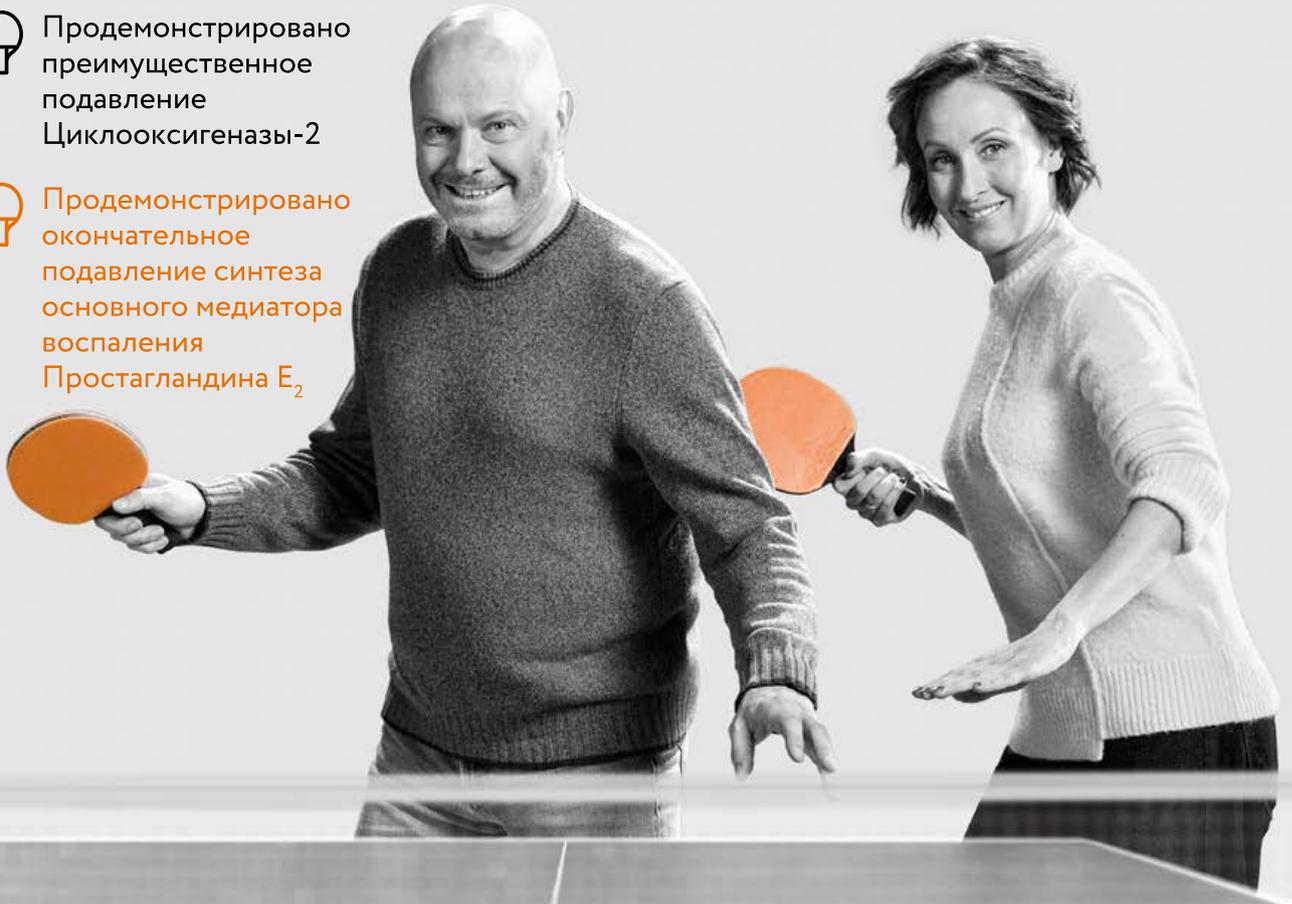
Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



25 лет **МОВАЛИС®**
УСПЕХА В РОССИИ

 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Код АТХ:** M01FC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите – 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней: современное состояние проблемы

А. М. Осадчук¹, И. Д. Лоранская¹, М. А. Осадчук²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

СРК-подобные синдромы являются одной из наиболее важных проблем в гастроэнтерологии. Клиническая картина, идентичная таковой при синдроме раздраженного кишечника, может ассоциироваться с воспалительными заболеваниями кишечника, колоректальным раком, целиакией, пищевой аллергией, лактазодефицитной энтеропатией, нецелиакией чувствительностью к глютену, и другими заболеваниями. В связи с этим синдром раздраженного кишечника является диагнозом исключения и всегда требует проведения сложной дифференциальной диагностики для установления истинной причины заболевания, проведения адекватной терапии и достижения стойкой ремиссии. Целью обзора явилось получение научного знания о СРК-подобных синдромах и выработка оптимальной тактики ведения данных больных. В обзоре продемонстрировано, что клинические проявления СРК во многом носят неспецифический характер из-за частого перехода одной формы заболевания в другую, что создает определенные трудности в постановке диагноза. Своевременная диагностика СРК-подобных синдромов, нередко наслаивающихся на уже имеющуюся патологию СРК, значительно улучшает результаты лечения пациентов с кишечной симптоматикой и обеспечивает длительное сохранение ремиссии заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СРК-подобные синдромы, целиакия, лактазодефицитная энтеропатия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заверяют, что статья «СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней: современное состояние проблемы» конфликта интересов не содержит.

IBS-like syndromes in clinic of internal diseases: current state of problem

А. М. Osadchuk¹, I. D. Loranskaya¹, M. A. Osadchuk²

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State

²Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

SUMMARY

IBS-like syndromes are one of the most important problems in gastroenterology. The clinical picture is identical to that of irritable bowel syndrome can be associated with inflammatory bowel disease, colorectal cancer, celiac disease, food allergy, lactase deficiency enteropathy, non-celiac sensitivity, gluten and other diseases. In this regard, irritable bowel syndrome is a diagnosis of exclusion and always requires a rather complex differential diagnosis to establish the true cause of the disease, conduct adequate therapy and achieve a stable remission. The purpose of the review was to obtain scientific knowledge about IBS-like syndromes and to develop optimal management tactics for these patients. The review demonstrates that the clinical manifestations of IBS are largely nonspecific due to the frequent transition of one form of the disease to another, which creates certain difficulties in making a diagnosis. Timely diagnosis of IBS-like syndromes, often superimposed on the already existing IBS pathology, significantly improves the results of treatment of patients with intestinal symptoms and ensures long-term preservation of remission of the disease.

KEY WORDS: IBS-like syndromes, celiac disease, lactase deficiency enteropathy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors assure that article «IBS-like syndromes in clinic of internal diseases: current state of problem» does not contain any conflict of interest.

В современной клинической практике наиболее частым синдромом, с которым пациент обращается к врачу первичного звена здравоохранения, является сочетание боли в животе с вздутием и нарушением стула. Данная неспецифическая клиническая картина, дающая основание подозревать наличие синдрома раздраженного кишечника (СРК), может ассоциироваться также со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, воспалительными заболеваниями кишечника, пищевой аллергией или сопровождать их в периоде ремиссии органической патологии. Значительно осложняет постановку диагноза СРК и наличие практически у 80% больных с данной патологией пищевой непереносимости, выступающей, по-видимому, важным триггером этой патологии [1]. В связи с этим важное значение приобретает дифференциация СРК с СРК-подобными синдромами,

являющимися составной частью иной патологии [2]. Для того чтобы исключить СРК-подобные синдромы, необходимо в первую очередь определиться с современным пониманием СРК.

Целью написания обзора явилось получение научного знания о СРК-подобных синдромах и выработка оптимальной тактики ведения данных больных.

Синдром раздраженного кишечника. Следует подчеркнуть, что СРК – это прежде всего функциональное заболевание, которое может поражать всех членов общества независимо от возраста и пола [9]. У 70% пациентов с СРК при морфологическом исследовании слизистой кишечника может выявляться инфильтрат, состоящий из тучных клеток, высвобождающий большое количество медиаторов, в частности сериновые протеазы, ответствен-

ные за гипертоническую возбудимость нейронов и манифестацию основных симптомов [2]. Более того, считается, что пищевые компоненты и антигены, проникая через эпителиальный барьер кишечника, способствуют инфильтрации и активации тучных клеток [3, 4].

С другой стороны, установлена сильная связь между инфекциями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитием СРК [5]. Так, у 1 из 9 пациентов, перенесших гастроэнтерит инфекционного характера, развивается СРК, причем частота его развития в четыре раза выше, чем у лиц без перенесенной инфекции. Наибольший риск связан с протозойными и бактериальными инфекциями. При этом вирусные инфекции имеют меньший риск развития СРК. Тяжесть острого гастроэнтерита увеличивает риск развития СРК [6, 7], однако симптомы обычно уменьшаются с течением времени, но не менее чем через 8 лет [6, 8].

У лиц с СРК определяются нарушения эпителиального барьера, кишечной микробиоты, повышенная реакция на пищевые антигены и желчные кислоты, что приводит к развитию аномальных реакций, действующих в рамках желудочно-кишечно-мозговой оси [10]. Кроме того, хорошо известна связь психологических факторов, в частности тревоги и депрессии, с развитием СРК. Причем кортикотропин-рилизинг-фактор является одним из ключевых медиаторов между ними [11]. Доказано, что у больных с СРК определяются более высокая плотность нервных волокон в слизистой оболочке кишечника и увеличенный рост нервов с функциональными и структурными изменениями в энтеральной нервной системе, которые могут быть ответственны за висцеральную гиперчувствительность [12]. Кроме того, высвобождение провоспалительных медиаторов, активированных тучными клетками, и в первую очередь серотонин 5-гидрокситриптамина (5-НТ), имеет решающее значение в механизмах, лежащих в основе абдоминальной боли и дисмоторики у пациентов с СРК [13, 14].

Несмотря на огромное количество работ, посвященных изучению основных проявлений СРК и его диагностическим критериям, в настоящее время отсутствуют значимые успехи в терапии данного страдания, гарантирующие достижение стойкой ремиссии, поскольку они могут обеспечить терапевтический эффект примерно у 20% пациентов по сравнению с плацебо, и только у половины из них удается достичь кратковременного лечебного эффекта [15, 16].

Все это свидетельствует о необходимости проведения точного дифференциального диагноза, для исключения СРК-подобных расстройств [17].

Глютеновая болезнь (целиакия). Глютеновая болезнь (ГБ) – это хроническое заболевание кишечника с аутоиммунным воспалением, вызванное приемом глютена, которое поражает генетически предрасположенных людей, положительных по HLA DQ2 (90–95%) и DQ8 (5–10%). Она встречается в популяции с частотой около 1%. Точкой приложения ГБ является в основном тонкая кишка, и ее клиническая картина проявляется симптоматикой энтерита – диареей, болью и вздутием живота

с потерей массы тела вследствие мальабсорбции [18]. Однако нередко наличие у пациентов с целиакией разной степени выраженности внекишечной симптоматики (заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, поджелудочной железы, ротовой полости, а также железодефицитная анемия, остеопороз, артрит, герпетический дерматит, псориаз, атаксия и аутизм), которая может носить доминирующий характер, затрудняет диагностику [19].

Диагностика ГБ базируется на определении атрофии ворсинок при гистологическом исследовании биоптатов двенадцатиперстной кишки во время соблюдения глютенодержательной диеты [20], подтвержденной специфическими и чувствительными серологическими антителами IgA и (или) IgG к тканевой трансглутаминазе (анти-tTG) и антиэндомизимальными антителами (ЭМА) [21, 22]. Единственное лечение, доступное в настоящее время для ГБ, – это пожизненная безглютеновая диета (GFD) [18].

Чувствительность к глютену без целиакии. Одной из актуальных проблем является новая клиническая патология, не имеющая специфических диагностических биомаркеров, характеризующаяся повышенной чувствительностью к глютену без развития целиакии (non-celiac gluten sensitivity, NCGS) с частотой встречаемости 6–10%. При этом следует подчеркнуть, что до 75% этих пациентов являются носителями полиморфизмов HLA-DQ2 и (или) гена *HLA-DQ8* [17]. Клиническая симптоматика у данной категории больных может полностью укладываться в глютенподобный или СРК-подобный синдромокомплекс, которые также могут уменьшаться на фоне аглютенной диеты (gluten-free diet, GFD).

Диагностика NCGS построена на клинической оценке, базирующейся на результатах опросника, который больной заполняет самостоятельно [23]. Пациенты анализируют симптомы, которые количественно оцениваются по числовой рейтинговой шкале (от 1 до 10), и далее проводится двойное слепое плацебо-контролируемое испытание с нагрузкой глютенем 8 г в день. Однако этот метод требует от пациентов строгого соблюдения протокола и очень длительного времени для постановки диагноза. В связи с этим более поздний метод, предложенный Picarelli *et al.* [17] для подтверждения диагноза NCGS, с применением пластырь-теста на слизистой оболочке полости рта на глютен (GOMPT), отличается высокой надежностью (100%-ная специфичность и 75%-ная чувствительность) и быстротой исполнения. Через 2 часа после введения GOMPT у пациентов с NCGS обычно отмечаются гиперемия слизистой оболочки, отек, волдыри и жжение на участке нахождения пластыря, а в течение последующих 48 часов у больных могут манифестировать такие симптомы, как диарея, вздутие живота, боль в животе, затуманенное сознание, усталость, зуд, головная боль и артралгия. Чувствительность метода может быть улучшена за счет использования специфической лазерной доплеровской перфузионной визуализации (laser doppler perfusion imaging, LDPI) [24].

СРК, ассоциированный с FODMAP. На современном этапе развития гастроэнтерологии ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAP) рассматриваются как важный триггерный фактор, совместимый с диагнозом СРК, а диета с низким содержанием FODMAP используется в качестве одного из лечебных факторов в терапии данной патологии.

FODMAP является составной частью многих продуктов питания, содержащих лактозу, фруктозу, фруктаны, галактоолигосахариды и полиолы (сорбит, маннит, ксилит и мальтит). FODMAP относятся к трудно усваиваемым короткоцепочечным углеводам из-за отсутствия ферментов, способных гидролизовать гликозидные связи, и низкой активности ферментов щеточной каймы (например, лактазы) или присутствия эпителиальных транспортеров с низкой емкостью (транспортер глюкозы 2 [GLUT-2] и транспортер глюкозы 5 [GLUT-5]). При этом скорость ферментации зависит от длины цепи углевода [25].

Несмотря на наличие небольшого количества рандомизированных контролируемых исследований, диета с низким содержанием FODMAP продемонстрировала улучшение течения СРК у 68–86% пациентов с данной патологией [26, 27].

СРК, ассоциированный с непереносимостью лактозы. Лактоза относится к дисахаридам, состоящим из галактозы и глюкозы. Непереносимость лактозы обусловлена первичной или вторичной недостаточностью фермента лактазы, сопровождающейся формированием синдрома мальабсорбции той или иной степени выраженности. Наиболее частой причиной мальабсорбции является первичный дефицит лактазы, тогда как приобретенный дефицит ассоциирован с чрезмерным бактериальным ростом в тонкой кишке (SIBO), инфекционным энтеритом (например, лямблиоз) или изменениями слизистой оболочки кишечника, вторичными по отношению к основному диагнозу, например при целиакии (CD), язвенном колите, болезни Крона, лекарственных повреждениях, после хирургических операций на кишечнике. Активность лактазы у людей европеоидной расы в основном кодируется генетическим полиморфизмом регуляторного участка гена *C/T-13910*, а второй вариант – *G/A-22018* [28]. Активность лактазы в организме человека характеризуется географическими различиями: например, она чрезвычайно высока в популяциях Северной Европы, достигая 90% в Скандинавии или Голландии. В противоположность сказанному, она постепенно снижается в Южной Европе, на Ближнем Востоке (50% в Испании, Италии и скотоводческих арабских популяциях) и в Индии (20–40%) и достигает самого низкого процента в Африке (5–20%) и Азии (1% в Китае) [29].

Клиническая картина непереносимости лактозы в основном ассоциируется с употреблением молочных продуктов и проявляется болью и вздутием живота, диареей, метеоризмом. При этом следует подчеркнуть, что данные

симптомы чрезвычайно редко возникают после приема менее 10 г лактозы и часто ассоциируются с СРК. Ограничение приема продуктов, содержащих лактозу, у 85% больных с данной патологией приводит к уменьшению проявлений клинических симптомов СРК [30].

В настоящее время для верификации лактазной недостаточности используются H_2 -дыхательный тест, тест на толерантность к лактозе, генетический тест на полиморфизм *C/T-13910* и *G/A-22018* и определение активности дисахаридаз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Лечение непереносимости лактозы заключается в сокращении ее потребления, а не в полном исключении, особенно для женщин в периоде менопаузы. Также доступна заместительная ферментная терапия при первичной недостаточности лактазы у взрослых, улучшающая варибельность диеты и в целом качество жизни [31].

СРК, ассоциированный с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке. СИБР (include small intestinal bowel overgrowth, SIBO) – это состояние, характеризующееся изменением как количества, так и качества кишечной микробиоты в тонкой кишке с участием как нормальных, так и патогенных штаммов с числом аэробных и анаэробных бактерий более 10^5 на 1 мл. Распространенность СИБР в общей популяции неизвестна и колеблется от 0 до 20% у практически здоровых людей. Особенно высока распространенность СИБР у пациентов с СРК с колебаниями от 4 до 64% (в некоторых случаях 84%) и в основном затрагивает пациентов с СРК с диареей. Эти большие различия в эпидемиологических данных, несомненно, связаны с отсутствием «золотого стандарта» для идентификации СИБР [33, 34].

Диагноз «СИБР» обычно основывается на результатах посева аспирата тощей кишки, но сбор образцов является инвазивным, и изолированный дистальный СИБР часто остается недиагностированным из-за ограниченного доступа. В противоположность сказанному, водородный дыхательный тест на глюкозу (ГНВТ) показал меньше ложноположительных результатов по сравнению с водородным дыхательным тестом на лактулозу (ЛНВТ), что делает ГНВТ наиболее широко используемым методом диагностики СИБР [35].

СИБР нередко сопровождает СРК, и его нивелирование коррелирует с улучшением симптомов СРК, в связи с чем его всегда следует иметь в виду у пациентов с рефрактерным течением любого функционального заболевания кишечника и в первую очередь СРК [32]. Весьма высокая эффективность пробиотиков и таких несистемных антибиотиков, как рифаксимин, в лечении СРК подчеркивает роль восстановления микробного разнообразия в кишечнике с нивелированием клинической симптоматики.

Рифаксимин – плохо всасывающееся производное рифамицина с высоким уровнем растворимости в тонкой кишке, обладает бактерицидной активностью, снижает провоспалительные реакции хозяина на бактериальные продукты у пациентов с СРК или СИБР, что приводит к снижению бактериальной ферментации и уменьшению клинических симптомов [33].

СРК-подобный синдром, ассоциированный с ингибиторами α-амилазы / трипсина. Применяемая в настоящее время селекция пшеницы с высокой устойчивостью к вредителям ассоциирована со значительным увеличением содержания неглутеновых ингибиторов α-амилазы / трипсина (α-amylase/trypsin inhibitor, АТИ), которые представлены молекулами с первичной устойчивостью, содержащимися в пшенице или родственных ей злаках, используемых для защиты от вредителей и паразитов. В частности, АТИ пшеницы представляют собой семейство до 17 водорастворимых глобулинов с молекулярной массой около 15 кДа и составляют от 2 до 4% от общего белка пшеницы (по сравнению с ~80–90% для глютена) [36]. Злаки, содержащие АТИ, взаимодействуют с комплексом толл-подобных рецепторов (TLR) 4-MD2-CD 14, что приводит к усилению регуляции маркеров созревания и вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов (например, TNF-α и IL8) [37].

Эти данные могут открыть новые возможные сценарии этиопатогенеза и лечения не только целиакии, но также и желудочно-кишечных расстройств, подобных СРК, которые до сих пор были неизвестны или сильно недооценивались, например NCGS. АТИ может даже иметь значение для течения СРК, поскольку большое количество пациентов с СРК, перешедших на прием продуктов питания без глютена, сообщают о некоторых признаках улучшения желудочно-кишечных симптомов [37]. Более того, обнаружено, что АТИ злаков могут вносить вклад в воспаление и иммунные реакции при некишечных иммунных расстройствах [38].

СРК-подобный синдром, ассоциированный с никелевым аллергическим контактным мукозитом. Никель (Ni) является повсеместно распространенным элементом, который может попадать внутрь, контактировать с кожей или вдыхаться. Продукты, богатые никелем, включают помидоры, какао, бобы, грибы, широколиственные овощи, цельнозерновую муку, кукурузу, лук, чеснок, моллюски, орехи и продукты, содержащиеся в алюминиевых коробках [39].

Диетический Ni является важным фактором манифестации кишечной симптоматики, напоминающей СРК. Кишечная симптоматика при этом может сочетаться с респираторными и неврологическими проявлениями. Следует отметить большой процент пациентов с подозрением на NCGS, одновременно имеющих аллергию на Ni или, лучше сказать, «побочные реакции на Ni-содержащие продукты» [40]. Согласно Европейской системе эпиднадзора за контактной аллергией (European Surveillance System of Contact Allergy, ESSCA), распространенность положительного результата теста на кожный пластырь на Ni составляет около 30% в Европе.

Для диагностики Ni аллергического контактного мукозита был предложен никелевый пластырь для слизистой оболочки (Ni omPT). Распространенность Ni аллергического контактного мукозита в популяции может превышать 30% [41]. После 2 часов воздействия пластыря на слизистую оболочку губ развиваются специфические локальные изменения слизистой

у Ni-чувствительных пациентов, такие как отек и гиперемия, что, вероятно, связано с TLR4-зависимым врожденным иммунным ответом. Во многих исследованиях установлено, что диета с низким содержанием Ni является эффективной, недорогой и без значительных побочных эффектов, за исключением высокого риска запора из-за недостаточного потребления клетчатки. Что касается побочных реакций на Ni-содержащие пищевые продукты, за последние 50 лет в научной литературе было предложено множество возможных вариантов лечения. Также могут быть рекомендованы альтернативные способы уменьшения абсорбции никеля с пищей и стимулирования его выведения с калом, такие как добавление железа или добавление в рацион продуктов, богатых железом. Поскольку Ni и железо имеют общие пути абсорбции и конкурируют между собой, можно ожидать, что потребление железа может ограничивать абсорбцию Ni, в то время как люди с низким статусом железа могут подвергаться риску увеличения абсорбции Ni [43]. Кроме того, может быть полезно добавление аскорбиновой кислоты, так как было показано, что она снижает рост концентрации Ni в плазме [42]. В качестве антиоксидантного агента он также может играть важную роль в защите белков от окислительного стресса, вызванного Ni, и в снижении опасности генотоксичности Ni [44].

Своевременная диагностика СРК-подобных синдромов, нередко наслаивающихся на уже имеющуюся патологию СРК, значительно улучшает результаты лечения пациентов с кишечной симптоматикой и обеспечивает длительное сохранение ремиссии заболевания

Список литературы / References

1. Chey W. D. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 366–71. DOI: 10.1038/ajg.2016.12.
2. Borghini R., Donato G., Alvaro D., Picarelli A. New insights in IBS-like disorders: Pandora's box has been opened: a review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017 Spring; 10 (2): 79–89. <https://doi.org/10.22037/ghtfb.v0i0.10113>.
3. De Giorgio R., Volta U., Gibson P. R. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut.* 2016; 65: 169–78. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309757.
4. Fritscher-Ravens A., Schuppan D., Ellrichmann M., Schoch S., Röcken C., Brasch J. et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 147: 1012–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046.
5. Thabane M., Kottachchi D. T., Marshall J. K. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug; 26 (4): 535–44. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x.
6. Marshall J. K., Thabane M., Garg A. X., Clark W. F., Moayyedi P., Collins S. M., Walkerton Health Study Investigators Eight-year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut.* 2010 May; 59 (5): 605–11. DOI: 10.1136/gut.2009.202234.
7. Klem F., Wadhwa A., Prokop L. J., Sundt W. J., Farrugia G., Camilleri M. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017 Apr; 152 (5): 1042–1054.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
8. Ferreira A. I., Garrido M., Castro-Poças F. Irritable Bowel Syndrome: News from an Old Disorder. *GE Port J Gastroenterol.* 2020 Jul; 27 (4): 255–268. DOI: 10.1159/000503757.
9. Mearin F., Lacy B. E., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb; S0016-5085 (16): 00222–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
10. Enck P., Aziz Q., Barbara G., Farmer A. D., Fukuda S., Mayer E. A., et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Mar; 2 (1): 16014. DOI: 10.1038/nrdp.2016.14.
11. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 Oct; 303 (7): G775–85. DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2012.
12. Dothel G., Barbaro M. R., Boudin H., Vasin V., Cremon C., Gargano L., et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015 May; 148 (5): 1002–1011.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.042.

13. Boeckstaens G. E., Wouters M. M. Neuroimmune factors in functional gastrointestinal disorders: A focus on irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jun; 29 (6): 29. DOI: 10.1111/nmo.13007.
14. Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009 Oct; 137 (4): 1425–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
15. Chey W. D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA.* 2015; 313: 949–58. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.
16. Ford A. C., Moayyedi P., Lacy B. E., Lembo A. J., Saito Y. A., Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 2–26. DOI: 10.1038/ajg.2014.187.
17. Picarelli A., Borghini R., Di Tola M., Marino M., Urciuoli C., Isonne C., et al. Intestinal, Systemic, and Oral Gluten-related Alterations in Patients With Non-celiac Gluten Sensitivity. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: 849–58. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000515.
18. Picarelli A., Borghini R., Isonne C., Di Tola M. Reactivity to dietary gluten: new insights into differential diagnosis among gluten related gastrointestinal disorders. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123: 708–12. DOI: 10.20452/pamw.2019.
19. Leffler D. A., Green P. H., Fasano A. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 561–71. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.131.
20. Picarelli A., Borghini R., Donato G., Di Tola M., Boccabella C., Isonne C., et al. Weakness of histological analysis in celiac disease diagnosis: new possible scenarios. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49: 1318–24. DOI: 10.3109/00365521.2014.948052.
21. Leffler D. A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2520–4. DOI: 10.1038/ajg.2010.276.
22. Rashid M., Lee J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016; 62: 38–43.
23. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., Castillejo G., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015; 7: 4966–77. DOI: 10.3390/nu7064966.
24. Borghini R., Puzzone M., Rosato E., Di Tola M., Marino M., Greco F., et al. Nickel-Related Intestinal Mucositis in IBS-Like Patients: Laser Doppler Perfusion Imaging and Oral Mucosa Patch Test in Use. *Biol Trace Elem Res.* 2016; 173: 55–61. DOI: 10.1007/s12011-016-0650-2.
25. Magge S., Lembo A. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 739–45.
26. Staudacher H. M., Lomer M. C., Anderson J. L., Barrett J. S., Muir J. G., Irving P. M., et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012; 142: 1510–8. DOI: 10.3945/jn.112.159285.
27. Nanayakkara W. S., Skidmore P. M., O'Brien L., Wilkinson T. J., Geary R. B. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016; 9: 131–42. DOI: 10.2147/CEG.S86798.
28. Enattah N. S., Sahi T., Savilahi E., Terwilliger J. D., Peltonen L., Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002; 30: 233–7. DOI: 10.1038/ng826.
29. Deng Y., Misselwitz B., Dai N., Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients.* 2015; 7: 8020–35. DOI: 10.3390/nu7095380.
30. Böhmer C.J., Tuynman H.A. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 941–4. DOI: 10.1097/00042737-200108000-00011.
31. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka S. R., Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013; 1: 151–9. DOI: 10.1177/2050640613484463.
32. Thompson J.R. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 1331–4. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1331.
33. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 37–49. DOI: 10.1111/apt.13437.
34. Quigley E. M. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30: 141–6. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000040.
35. Shimura S., Ishimura N., Mikami H., Okimoto E., Uno G., Tamagawa Y., et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22: 60–8. <https://doi.org/10.5056/jnm15116>
36. Schuppan D., Pickert G., Ashfaq-Khan M., Zavallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29: 469–76. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.04.002.
37. Junker Y., Zeissig S., Kim S. J., Barisani D., Wieser H., Leffler D. A., et al. Wheat amylose trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012; 209: 2395–408. DOI: 10.1084/jem.20102660.
38. Herfarth H. H., Martin C. F., Sandler R. S., Kappelmann M. D., Long M. D. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 1194–7. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000077.
39. Borghini R., Puzzone M., Rosato E., Di Tola M., Marino M., Greco F., et al. Nickel-Related Intestinal Mucositis in IBS-Like Patients: Laser Doppler Perfusion Imaging and Oral Mucosa Patch Test in Use. *Biol Trace Elem Res.* 2016; 173: 55–61. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0650-2>
40. Volta U., Bardella M. T., Calabrò A., Troncone R., Corazza G. R. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* 2014; 12: 85. DOI: 10.1097/MB.0000000000000077.
41. Picarelli A., Di Tola M., Vallecocchia A., Libanori V., Magrelli M., Carlesimo M., et al. Oral mucosa patch test: a new tool to recognize and study the adverse effects of dietary nickel exposure. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 139: 151–9. DOI: 10.1007/s12011-010-8652-y.
42. Zirwas M. J., Molenda M. A. Dietary nickel as a cause of systemic contact dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009; 2: 39–43.
43. Tallkvist J., Bowlus C. L., Lönnerdal B. Effect of iron treatment on nickel absorption and gene expression of the divalent metal transporter (DMT1) by human intestinal Caco-2 cells. *Pharmacol Toxicol.* 2003; 92: 121–4. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2003.920303.x.
44. Das K. K., Buchner V. Effect of nickel exposure on peripheral tissues: role of oxidative stress in toxicity and possible protection by ascorbic acid. *Rev Environ Health.* 2007; 22: 157–73. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2007.22.2.157>

Статья поступила / Received 05.03.2021
 Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
 Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Осадчук Алексей Михайлович, д.м.н., проф., кафедры гастроэнтерологии¹, E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru, eLibrary SPIN: 9455-3982, ID 651113. ORCID ID: 0000-0002-8488-9235. Web of Science: P-9213-2015, Scopus ID: 24576966600.

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии¹, E-mail: gastromapo@yandex.ru, eLibrary SPIN: 1793-1080, ID: 370313. ORCID: 0000-0002-3681-4132. Scopus ID 36164230100.

Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии², E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru, eLibrary SPIN: 3108-0478. ORCID: 0000-0003-0485-6802. Web of Science: B-9896-2018. Scopus ID: 6701741609.

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Осадчук Алексей Михайлович.
 E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru.

Для цитирования: Осадчук А. М., Лоранская И. Д., Осадчук М. А. СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит.* 2021; (6): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-36-40>

About authors

Osadchuk Alexey M.¹ E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-8488-9235. Web of Science: P-9213-2015. Scopus ID: 24576966600.

Loranskaya Irina D.¹ E-mail: gastromapo@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3681-4132. Scopus ID 36164230100.

Osadchuk Mikhail A.² E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0485-6802. Web of Science: B-9896-2018. Scopus ID: 6701741609.

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Osadchuk Alexey M. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru.

For citation: Osadchuk A. M., Loranskaya I. D., Osadchuk M. A. IBS-like syndromes in clinic of internal diseases: current state of problem. *Medical alphabet.* 2021; (6): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-36-40>



Синдром раздраженного кишечника: что нового? (Обзор материалов UEG Week Virtual 2020)

О. В. Гаус, М. А. Ливзан

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

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника является крайне актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, учитывая его высокую распространенность в популяции и значительное влияние на качество жизни пациентов. Более глубокое понимание этиологии и патогенеза, многообразие разрабатываемых лекарственных препаратов для лечения СРК дают сегодня надежду на возможность эффективного контроля над заболеванием в обозримом будущем. В статье представлен краткий обзор последних достижений по изучению синдрома раздраженного кишечника, о которых было доложено на очередной Объединенной европейской гастронеделе (UEG Week Virtual 2020), прошедшей в октябре 2020 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства пищеварительного тракта, абдоминальная боль, кишечная микробиота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансовой поддержке. Грант президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-1679.2020.7 (соглашение № 075–15–2020–138 от 17.03.2020) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Irritable bowel syndrome: what's new? (UEG Week Virtual 2020 materials review)

O. V. Gaus, M. A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Irritable bowel syndrome is a very urgent problem in modern gastroenterology. A deeper understanding of the etiology and pathogenesis, the variety of drugs for the treatment of IBS gives hope for the possibility of effective control over the disease in the near future. The article provides a brief overview of the latest advances in the study of irritable bowel syndrome, which were reported at the next UEG Week Virtual 2020, held in October 2020.

KEY WORDS: irritable bowel syndrome, functional disorders of the digestive tract, abdominal pain, intestinal microbiota.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Information about financial support. Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – candidates of sciences MK-1679.2020.7 (agreement No. 075–15–2020–138 dated 03.17.2020) 'Development of a preventive individualized strategy for the management of patients with irritable bowel syndrome'.

С 11 по 13 октября 2020 года прошла очередная Объединенная европейская гастронедела (UEG Week Virtual 2020). Впервые мероприятие проходило на виртуальной площадке в формате онлайн. Необходимо отметить, что UEG Week Virtual 2020 ознаменовалась несколькими интересными событиями. Во-первых, она стала самой крупномасштабной среди всех предшествующих по количеству посетивших ее участников – более 10 800 специалистов из 123 стран. Во-вторых, стипендией UEG для молодых ученых был поддержан проект в области нейрогастроэнтерологии. Традиционно эта область гастроэнтерологии получает меньшее количество грантов по сравнению с другими, такими как онкологические заболевания пищеварительного тракта или воспалительные заболевания кишечника. Лауреатом стипендии UEG Research Fellowship в 2020 году стала Chloé Melchior из университетской больницы Руана (Франция) за свой исследовательский проект по изучению механизмов появления симптомов при употреблении продуктов, содержащих фруктаны, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Ключевой целью проекта является определение безопасной ежедневной дозы фруктанов при СРК в зависимости от состава и функции

кишечной микробиоты. Кроме того, в работе впервые предприняты попытки объективно оценить процесс газобразования в кишечнике при помощи газочувствительной капсулы (производство Atmo Biosciences, Австралия), также презентованной на UEG Week Virtual 2020. Данная капсула позволяет неинвазивно в режиме реального времени измерить количество газа, образующегося в кишечнике в процессе ферментации углеводов бактериями (рис. 1).

Интерес к проблеме СРК в последнее время возрос неслучайно, учитывая высокую распространенность заболевания в популяции и его значительное влияние на качество жизни пациентов. К тому же ежегодные прямые и косвенные затраты, связанные с СРК, достигают до 8 млрд евро в Европе, 10 млрд долларов в США и 123 млрд йен в Китае [1–3]. Однако на сегодняшний день патофизиология заболевания остается не до конца изученной, специфические биомаркеры не определены, а подходы к ведению пациентов не разработаны. Поэтому столь актуальной проблемы не могли не коснуться и эксперты очередной Европейской гастронедели. В данной статье проведен краткий обзор последних достижений по изучению СРК, о которых было доложено на UEG Week Virtual 2020.

ПРОСТОЕ НЕИНВАЗИВНОЕ РЕШЕНИЕ

Atmo Gas Capsule позволяет проводить исследование дома, не влияя на повседневную активность



Рисунок 1. Инструкция по применению газочувствительной капсулы для объективной оценки процесса газообразования в кишечнике (с сайта компании Atmo Biosciences, <https://atmobiosciences.co>).

Новые данные о патогенезе СРК представил профессор Magnus Simiren из Гетеборгского университета (Швеция). В докладе «Текущий взгляд на патофизиологию СРК» он подчеркнул, что увеличение заболеваемости СРК после перенесенных кишечных инфекций, безусловно, свидетельствует о важной роли микробного дисбаланса в развитии заболевания. При этом исследование состава кишечной микробиоты нецелесообразно проводить на образцах кала, поскольку они отражают лишь состояние просветной микробиоты, которая пространственно отделена от эпителия толстой кишки и нижележащих иммунных клеток многоуровневым слизистым барьером, в то время как некоторые виды бактерий нашли свою нишу в слое слизи на поверхности эпителия кишечника, питаясь обилием находящихся в ней муцинов. Таким образом, фекальные и ассоциированные со слизью бактерии представляют собой отдельные популяции, причем последние с большей вероятностью влияют на состояние эпителия, и именно они могут привести к повреждению эпителиальных клеток с последующей активацией иммунной системы при СРК.

В заключение профессор сообщил о результатах собственного исследования, опубликованного в журнале *Gut* в начале 2020 года, в ходе которого были выявлены пептиды потенциально патогенных видов *Brachyspira* в образцах, полученных при биопсии слизистой оболочки сигмовидной кишки у пациентов с СРК [4]. Хотя виды *Brachyspira* являются общепризнанными патогенами в ветеринарии, сообщения о взаимосвязи между спирохетозом и гастроинтестинальными симптомами у людей весьма разнородны. Во многом это связано со сложностью выявления бактерии. Как известно, потенциально патогенные для человека виды *Brachyspira* сложно культивировать, поэтому диагноз обычно основывается на данных морфологического исследования биоптатов толстой кишки, где перпендикулярное прикрепление *Brachyspira* к апикальной мембране колоноцитов может быть расценено как харак-

терная «бахрома» кишечного эпителия [5]. Кроме того, способность стандартного секвенирования ампликона 16S идентифицировать виды *Brachyspira* также затруднена из-за несовместимости праймеров [6].

Наблюдения М. Simiren *et al.* были подтверждены с помощью нескольких методов – масс-спектрометрии, иммунофлуоресценции, электронной микроскопии и полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Колонизация слизистой оболочки *Brachyspira* была обнаружена в общей сложности у 19 (31%) из 62 пациентов с СРК и ни у одного из 31 здорового добровольца ($p < 0,001$). Распространенность колонизации *Brachyspira* при СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) составила 40% ($p = 0,020$ по сравнению с контролем). Прикрепление *Brachyspira* к щеточной кайме колоноцитов ассоциировалось с диареей, ускоренным орально-анальным транзитом и умеренным воспалением слизистой оболочки кишки. Тщательный гистологический анализ показал наличие отчетливого воспалительного ответа по Th2-типу в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с СРК-Д. При этом в воспалительном инфильтрате преобладают тучные клетки и эозинофилы. Количество тучных клеток в слизистой оболочке тесно коррелировало с выраженностью абдоминальной боли. Кроме того, по представленным в докладе данным, у 3 из 4 пациентов со спирохетозом наблюдалось частичное, но стойкое облегчение симптомов после применения метронидазола. Однако в ряде случаев антибактериальная терапия парадоксальным образом приводила к инвазии спирохет в крипты и бокаловидные клетки, что, возможно, является одним из механизмов адаптации бактерии к препарату. «Представленное наблюдение демонстрирует необходимость стратификации пациентов с СРК со спирохетозом для определения целесообразности назначения антибиотиков и увеличения количества положительных ответов на лечение. Тем не менее имеются очевидные предостережения, включая проблему растущей антибиотикорезистентности. Мы

| Доминирующий синдром | | | | |
|----------------------|--|---|---|---|
| | Диарея | Запор | Абдоминальная боль | Вздутие живота |
| Используется сейчас | <ul style="list-style-type: none"> • Лоперамид • Холестеролин • Растительные волокна • Диета с низким содержанием FODMAP • Пробиотики • Рифаксимин • Алосетрон • Элюксадолин | <ul style="list-style-type: none"> • Растительные волокна • Осмотические слабительные • Лубипростон • Линаклотид • Прукалоприд | <ul style="list-style-type: none"> • Спазмолитики • Масло мяты перечной • Диета с низким содержанием FODMAP • Антидепрессанты • Линаклотид • (СРК-3) • Пробиотики • Антибиотики | <ul style="list-style-type: none"> • Спазмолитики • Масло мяты перечной • Диета с низким содержанием FODMAP • Антидепрессанты • Пробиотики • Рифаксимин |
| Перспективно | <ul style="list-style-type: none"> • Ондансетрон • Рамосетрон • Gelsectan | <ul style="list-style-type: none"> • Плеканатид • Тегасерод • Тенапанор • Элобиксibat | <ul style="list-style-type: none"> • Плеканатид (СРК-3) • Эбастин • Олоринаб | <ul style="list-style-type: none"> • Плохо абсорбируемый антибиотик рифамицин |

Рисунок 2. Текущие подходы к лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника (из доклада J. Tack на UEG Week Virtual 2020).

надемся, что влияние эрадикации *Brachyspira* на течение СРК станет темой будущих плацебо-контролируемых исследований», – завершил выступление М. Simiren.

В сообщении С. Petitfils (Франция) были представлены данные экспериментального исследования о влиянии пренатального стресса на развитие висцеральной гиперчувствительности. Известно, что стресс во время беременности ассоциирован с нарушением состава кишечной микробиоты потомков и может повысить у них риск развития СРК, однако причинно-следственная связь этого феномена не установлена [7]. Авторы работы показали, что у потомства экспериментальных мышей, матери которых были подвергнуты рестрикционному стрессу в виде 30-минутного воздействия ярким светом три раза в день между 13-м и 18-м днями беременности, даже незначительное стрессовое воздействие (один сеанс стресса избегания воды) в 8-недельном возрасте сопровождается развитием выраженной висцеральной чувствительности в ответ на колоректальное растяжение. С. Petitfils *et al.* продемонстрировали, что возникновение висцеральной гиперчувствительности после перенесенного пренатального стресса связано с разрушением пристеночного слоя слизи в кишечнике, а также снижением экспрессии белков плотных контактов, антимикробных пептидов и ряда хемокинов. Кроме того, у всех мышей, подвергшихся стрессу, отмечалось увеличение представительства *Akkermansia muciniphila* в составе кишечной микробиоты, тогда как количество штаммов *Desulfovibrio spp.* и *Lactobacillus animalis* резко сокращалось у самцов и самок соответственно. В заключение авторы сделали вывод о том, что пренатальный стресс вносит значительный вклад в развитие висцеральной гиперчувствительности и дисбиотических нарушений в составе микробиоты кишечника в ответ даже на незначительный по силе воздействия стрессовый стимул во взрослом возрасте.

По результатам исследования, представленного Jessica Shelund из Института медицины Университета Гетеборга (Швеция), бронхиальная астма и пищевая непереносимость, возникшие в возрасте до 12 лет, связаны с повышенным риском развития СРК к 16 годам. Было проанализировано состояние здоровья 2770 детей от рождения до 16 лет. Те, кто к 16 годам в анамнезе имели СРК, почти вдвое чаще болели бронхиальной астмой в возрасте до 12 лет (11,2%), чем те, кто не имели (6,7%). Почти половина (40,7%) детей с СРК в возрасте

16 лет сообщили о пищевой гиперчувствительности в раннем детском возрасте. Исследование также показало, что наличие бронхиальной астмы, пищевой непереносимости и экземы в детстве связаны с повышенным риском развития СРК в подростковом возрасте. «Связи, обнаруженные в исследовании, предполагают, что существует общая патофизиология между распространенными аллергическими заболеваниями и синдромом раздраженного кишечника», – пояснила J. Shelund.

Особую проблему в ведении пациентов с СРК представляет отсутствие индивидуализированных алгоритмов и подходов к терапии, поэтому поиск эффективных и безопасных лекарственных средств привлекает внимание исследователей уже не первый год. Серию докладов о последних достижениях в фармакотерапии СРК открыл известный специалист в области функциональной патологии пищеварительного тракта, руководитель отделения гастроэнтерологии университетской клиники г. Левен (Бельгия) профессор Jan Tack (*рис. 2*).

В частности, им были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы II, проведенного в США, по оценке эффективности и безопасности применения ондансетрона с бимодальным высвобождением (RNB-102) в дозе 12 мг в сутки у пациентов с СРК-Д [8]. Ондансетрон является антагонистом серотониновых рецепторов (5-НТ3), расположенных в ганглиях энтеральной нервной системы. Активация 5-НТ3 под действием 5-гидрокситриптамина (серотонина) приводит к усилению секреции и пропульсивной активности кишки, а следовательно, ингибирование данных рецепторов снижает кишечную перистальтику и увеличивает время транзита кишечного содержимого [9]. Исследуемый препарат RNB-102 содержал 9 мг ондансетрона в матрице с контролируемым высвобождением и 3 мг во внешнем покрытии с немедленным высвобождением. Общая биодоступность ондансетрона с бимодальным высвобождением RNB-102 аналогична биодоступности ондансетрона с немедленным высвобождением, который необходимо принимать три раза в день [10]. Доза 12 мг представляет собой промежуточную дозу в диапазоне, ранее изучавшемся при СРК-Д, и ниже дозы, рекомендованной для лечения тошноты и рвоты [11]. В исследование были включены 126 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 74 лет с установлен-

ным диагнозом «СРК-Д», 75 из них были рандомизированы в группу RHB-102, 52 – в группу плацебо. Длительность приема исследуемого препарата или плацебо составила 8 недель. Общая частота ответа по улучшению консистенции кала составила 56,0 и 35,3% в группах RHB-102 и плацебо соответственно ($p = 0,036$) и была примерно одинакова среди пациентов мужского и женского пола. Общая частота ответа по уменьшению выраженности абдоминальной боли (50,7 против 39,2%) и частота комбинированного ответа (40,0 против 25,5%) были выше в группе RHB-102, хотя эти различия не были статистически значимыми. Кроме того, частота положительного ответа по улучшению консистенции кала была более выражена у пациентов с исходным уровнем С-реактивного белка выше 2,09 мг/л ($p = 0,009$). Частота нежелательных явлений была сопоставима между группами. Однако в группе RHB-102 несколько чаще пациенты жаловались на наличие запоров (13,3 против 3,9%), которые быстро исчезли после отмены препарата. Таким образом, в данном исследовании RHB-102 показал эффективность и безопасность в терапии мужчин и женщин с СРК-Д, при этом исходный уровень С-реактивного белка, по-видимому, является предиктором ответа на лечение.

Интересной и инновационной представляется идея применения в лечении пациентов с СРК-Д медицинского изделия Gelsectan (производство Noventure, Испания). Gelsectan содержит ксилоглюкан, протеин гороха и дубильные вещества из экстракта виноградных косточек, а также ксилоолигосахариды, оказывающие протективное действие в отношении слизистой оболочки кишечника. Gelsectan предназначен для облегчения хронической или рецидивирующей диареи, абдоминальной боли, вздутия живота или метеоризма. Ксилоглюкан представляет собой полисахарид, который присутствует в клеточных стенках всех сосудистых растений и, таким образом, является естественной частью рациона человека. Он имеет подобную целлюлозе структуру с боковыми цепями, содержащими ксилозу и галактозу, что придает ему мукоадгезивные свойства, позволяя образовывать физический барьер на поверхности эпителия толстой кишки для защиты его от агрессивных факторов [12]. Ксилоглюкан имеет доказанную эффективность в лечении острой диареи у взрослых и детей [13]. Протеины гороха и дубильные вещества из экстракта виноградных косточек также являются мукопротекторами, а ксилоолигосахариды – пребиотиком с положительным бифидогенным действием [14]. В экспериментальной модели СРК показано, что ксилоолигосахариды подавляет вызванную стрессом висцеральную гиперчувствительность и повышенную проницаемость кишечника [15]. Эти данные и стали обоснованием для изучения возможности применения Gelsectan у пациентов с СРК-Д.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности Gelsectan было включено 60 пациентов с СРК-Д (16 мужчин и 44 женщины, средний возраст 35 лет), проходивших лечение в гастроэнтерологических клиниках Румынии с 28 июня 2017 года по 05 января 2018-го. [16]. Участники исследования были случайным образом распределены на две группы – получающие Gelsectan или плацебо в течение 28 дней, затем в последующие 28 дней группа плацебо принимала Gelsectan, а группа Gelsectan, наоборот, плацебо. Общая продолжитель-

ность наблюдения составила 60 дней. На 28-й день нормализация стула (тип 3–4 по Бристольской шкале форм кала) наблюдалась у 87% пациентов в группе Gelsectan и ни у одного пациента в группе плацебо ($p = 0,0019$). На 56-й день нормализация стула отмечалась у 93% пациентов, которые перешли на прием Gelsectan и у 23% среди перешедших на плацебо ($p = 0,0001$). Субъективные оценки боли в животе, вздутия живота, качества жизни и общего состояния здоровья показали значительное улучшение при применении Gelsectan по сравнению с плацебо. Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зарегистрировано не было.

Потенциально новым направлением терапии пациентов с СРК с преобладанием запоров (СРК-З) может стать применение тенапанора – первого в своем классе низкомолекулярного ингибитора изоформы 3 натрий-водородного транспортера (NHE3) в пищеварительном тракте с минимальной абсорбцией, успешно прошедшего III фазу клинических исследований, о чем также упомянул в сообщении J. Tack. NHE3 помогает поддерживать водно-солевой баланс в кишечнике за счет регуляции обмена ионов, а при его ингибировании происходит увеличение выведения натрия и, следовательно, жидкости с калом. Проведенное ранее клиническое исследование II-фазы с участием 356 пациентов показало эффективность и хорошую переносимость тенапанора в дозе 50 мг два раза в день в лечении пациентов с СРК-З, что и послужило поводом для продолжения дальнейшего исследования препарата [17]. В исследование III фазы было включено 606 пациентов с СРК-З (средний возраст 45 лет; 81,4% женщин), 307 из которых получали тенапанор 50 мг дважды в день и 299 – плацебо в течение 12 недель с последующим 4-недельным рандомизированным периодом отмены. Завершили исследование 533 (84,7%) пациента. Первичной конечной точкой была доля пациентов, которые сообщили об уменьшении интенсивности абдоминальной боли не менее чем на 30,0% и увеличении частоты полного спонтанного опорожнения кишечника на один акт и более по сравнению с исходным уровнем. Значительно большая (27%) часть пациентов, получавших тенапанор, достигла основной конечной точки, чем пациенты (18,7%), получавшие плацебо ($p = 0,020$). Наиболее частым нежелательным явлением была диарея, в связи с чем 6,5% пациентов в группе тенапанора и 0,7% пациентов в группе плацебо пришлось прекратить прием исследуемого препарата.

Еще одним кандидатом для лечения хронического запора, в том числе у пациентов с СРК, является препарат элобиксibat – ингибитор транспортера желчных кислот в подвздошной кишке. В 2018 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы IIb по определению эффективной и безопасной дозы элобиксибата в терапии хронического запора, проведенного под руководством А. Nakajima из Университета Йогогамы (Япония) [18]. 226 пациентов, включенных в исследование, были рандомизированы на три группы, в зависимости от назначаемой дозы элобиксибата – 5, 10 или 15 мг, и группу плацебо. Исследуемый препарат и плацебо применялись раз в день в течение 2 недель. В группах 10 и 15 мг частота спонтанных дефекаций (\pm стандартное отклонение) была значительно выше, чем исходный уровень ($5,7 \pm 4,2$ и $5,6 \pm 3,5$ раза

в неделю соответственно), по сравнению с $2,6 \pm 2,9$ раза в неделю в группе плацебо ($p = 0,0001$). Нежелательные явления включали легкую боль в животе и диарею в группах элобиксибата. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. В заключение авторы сделали вывод о том, что элобиксибат в дозе 10 мг является эффективным и безопасным средством для лечения хронического запора.

Последующие два клинических исследования фазы III оценивали эффективность и безопасность 2-недельного приема элобиксибата в дозе 10 мг в сутки и 52-недельного приема элобиксибата в дозах от 5 до 15 мг в сутки у пациентов с клинически выраженными хроническими запорами, определяемыми как ≤ 2 спонтанных дефекаций и ≤ 3 баллов по Бристольской шкале форм кала в течение недели до скрининга [19]. У пациентов с тяжелым запором наблюдалось значительное улучшение, по сравнению с группой плацебо, как в группе элобиксибата 10 мг в 2-недельном исследовании, так и в группе элобиксибата 15 мг в 52-недельном исследовании. В целом элобиксибат хорошо переносился и улучшал показатели качества жизни независимо от пола, наличия СРК-3 или побочных эффектов [20].

Е.М. Quigley из США представил в докладе объединенные данные двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III по оценке эффективности и безопасности применения плеканатида – аналога уругуанилина у пациентов с СРК-3. Плеканатид связывает рецепторы гуанилатциклазы С, косвенно стимулируя секрецию хлоридов [21]. Всего в двух исследованиях приняли участие 2 176 пациентов с СРК-3 со средней степенью тяжести, которые были рандомизированы на три группы: принимающие плацебо ($n = 729$), плеканатид в дозе 3 мг ($n = 724$) и плеканатид в дозе 6 мг ($n = 723$) в течение 12 недель. Первичной конечной точкой был процент ответивших респондентов на 2-й и 4-й неделях терапии. Ответившими на лечение считались респонденты, у которых частота абдоминальной боли снижалась $\geq 30\%$ и увеличивалось ≥ 1 полного спонтанного опорожнения кишечника по сравнению с исходным уровнем. Ответ на 2-й или 4-й неделях оценивался как прогностический фактор общего и устойчивого ответа через 12 недель терапии. Доля ответивших респондентов на 2-й неделе составила 11,9% (в группе плацебо), 20,7% (в группе плеканатида 3 мг) и 20,1% (в группе плеканатида 6 мг), на 4-й неделе – 16,2, 24,2 и 24,3% соответственно. В выводах к докладу Е.М. Quigley подчеркнул, что плеканатид как в дозе 3 мг, так и 6 мг является эффективным средством лечения СРК-3, а клинический ответ на уже на 2-й неделе применения препарата, по-видимому, позволяет предсказать общий ответ через 12 недель лечения.

Известно, что абдоминальная боль является основным симптомом СРК и более 90% пациентов сообщают о наличии у них данного симптома еженедельно [22–24]. Однако в настоящее время отсутствуют оптимальные подходы, позволяющие эффективно купировать абдоминальную боль. Некоторое время особые надежды возлагались на масло мяты перечной, которое часто используется для лечения СРК в Европе и странах Запада, несмотря на отсутствие доказательств его эффективности в ходе качественно спланированных контролируемых исследований. Представленное на UEG Week Virtual 2020 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в четырех больницах в Нидер-

ландах с августа 2016 года по март 2018-го, поставило под сомнение целесообразность применения масла мяты перечной в терапии пациентов с СРК. В исследование было включено 190 пациентов с СРК (средний возраст 34 года; 77,8% женщин), завершили исследование 178 человек. Пациенты были случайным образом разделены на три группы: получавшие 182 мг масла перечной мяты с высвобождением в тонкой кишке, 182 мг масла перечной мяты с высвобождением в толстой кишке или плацебо в течение 8 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, отметивших уменьшение частоты абдоминальной боли по крайней мере на 30% по сравнению с исходным уровнем не менее чем за 4 недели, как это определено Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В качестве первичной конечной точки также было общее облегчение симптомов СРК через 4 недели, что рекомендовано Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Вторичные конечные точки включали оценку тяжести симптомов и побочных эффектов через 8 недель. По завершении исследования оказалось, что уменьшение абдоминальной боли существенно не различалось между группами: 29 из 62 пациентов в группе масла перечной мяты с высвобождением в тонкой кишке (46,8%; $p = 0,170$ по сравнению с плацебо), 26 из 63 пациентов в группе масла мяты перечной с высвобождением в толстой кишке (41,3%; $p = 0,385$ по сравнению с плацебо), и 22 из 64 пациентов в группе плацебо (34,4%). Не было обнаружено также различий между группами по общему облегчению симптомов (9,7%; $p = 0,317$ и 1,6%, $p = 0,351$ против 4,7% для плацебо). Однако масло перечной мяты с высвобождением в тонкой кишке показало большее улучшение, чем плацебо, во вторичных исходах, таких как боль в животе ($p = 0,016$), дискомфорт ($p = 0,020$) и степень тяжести СРК ($p = 0,020$). Неблагоприятные явления, хотя и незначительные, чаще встречались в группах с маслом перечной мяты ($p < 0,005$). В заключение авторы сделали вывод о том, что прием масла перечной мяты, независимо от уровня высвобождения, не ассоциирован статистически со значимым снижением частоты и выраженности абдоминальной боли или общим облегчением симптомов при использовании конечных точек, рекомендованных FDA и EMA. Вместе с тем масло мяты перечной, высвобождающееся в тонкой кишке, уменьшало боль в животе, дискомфорт и тяжесть течения СРК через 8 недель приема, поэтому дальнейшая разработка масла мяты перечной с высвобождением в толстой кишке для лечения пациентов с СРК не представляется оправданной [25].

Антагонист гистаминового рецептора 1-го типа (H1R) эбастин, по-видимому, может уменьшать частоту и выраженность абдоминальной боли. Гистамин продуцируется в основном тучными клетками и в меньшей степени – базофилами, энтерохромаффиноподобными клетками, гистаминергическими нейронами. В пищеварительном тракте гистамин регулирует моторику, продукцию желудочного сока и секрецию ионов слизистой оболочки. Установлено, что гиперпродукция гистамина тучными клетками может приводить к возникновению диареи, вызванной усилением секретомоторной функции кишечника [26]. Имеются также данные о том, что повышенная секреция гистамина сопровождается чрезмерным сегментарным сокращением толстой кишки и развитием запоров [27]. На модели СРК установлена более высокая скорость дегрануляции тучных клеток

в слизистой оболочке толстой кишки экспериментальных особей [28, 29]. Высокие уровни гистамина были обнаружены в супернатантах, полученных из биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с СРК [30]. Кроме того, сообщается, что 42–58% пациентов с СРК испытывают гастроинтестинальные симптомы, прежде всего абдоминальную боль, после употребления продуктов, богатых гистамином (вино, пиво, сыр и другие молочные продукты) [31]. Как позже было показано, гистамин сенсibiliзирует ноцицепторный транзитный репортерный потенциалный канал V1 (TRPV1), способствуя развитию висцеральной гиперчувствительности, и Н1R-опосредованная сенсibilизация TRPV1 играет важную роль в патогенезе СРК [30].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что блокирование Н1R с помощью эбастина, антагониста Н1R второго поколения, может уменьшать висцеральную гиперчувствительность и выраженность других симптомов СРК. В исследовании приняли участие 55 пациентов с СРК в возрасте от 18 до 65 лет, которые случайным образом были распределены на две группы: одни получали эбастин в дозе 20 мг в день ($n = 28$), другие – плацебо ($n = 27$) в течение 12 недель с последующим периодом наблюдения еще 2 недели. Первичной конечной точкой исследования была оценка влияния эбастина на выраженность симптомов, вызванных растяжением прямой кишки при помощи баростата. У 46% пациентов, получавших эбастин, наблюдалось снижение висцеральной гиперчувствительности и облегчение симптомов СРК по сравнению с 13% лиц, получавших плацебо ($p = 0,024$). Частота возникновения наиболее распространенных побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и сухость во рту, оказалась сопоставима между группами. Необходимо отметить, что эбастин не оказывал значительного влияния на центральную нервную систему, поскольку не проникает через гематоэнцефалический барьер [30]. Недавно завершено еще одно многоцентровое клиническое исследование фазы IV по оценке эффективности и безопасности эбастина у пациентов с СРК, результаты которого будут опубликованы в ближайшее время.

В качестве потенциального препарата для лечения абдоминальной боли при СРК успешно прошел стадию доклинических исследований высокоселективный агонист каннабиноидного рецептора 2 (CB2) олоринаб (APD 371), о чем сообщил J. Castro (Австралия). Каннабис и каннабиноиды с незапамятных времен использовались в медицине для купирования боли. Установлено, что в организме человека вырабатываются собственные эндогенные каннабиноиды (анандамид и 2-арахидоноилглицерин), которые проявляют свое действие преимущественно через рецепторы CB1 и CB2, широко распространенные в пищеварительном тракте и нервной системе [32]. Эта эндоканнабиноидная система является важным физиологическим регулятором моторики органов пищеварения, а также участвует в модуляции воспаления кишечника и висцеральной чувствительности. Купирование соматической и висцеральной боли через эндоканнабиноидную систему и ее рецепторы была продемонстрирована ранее на экспериментальных моделях хронической боли, включая остеоартрит и нейропатическую боль [33]. J. Castro *et al.* обнаружили экспрессию CB2 в нейронах энтеральной нервной системы толстой кишки и ганглиях задних спинномозговых

корешков, являющихся частью висцеральной сенсорной системы, посредством которой осуществляется передача болевых импульсов от кишечника в центральную нервную систему. Установлено также, что на модели СРК олоринаб приводит к активации CB2 и снижает висцеральную гиперчувствительность в ответ на растяжение толстой кишки, в связи с чем целесообразно продолжить изучение возможности применения олоринаба для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК [34]. Необходимо отметить, что препарат уже показал безопасность и хорошую переносимость в исследовании на здоровых добровольцах при приеме в суточной дозе 400 мг однократно и в дозе по 200 мг три раза в день. В настоящее время олоринаб (производство Arena Pharmaceuticals, США) находится в фазе II клинических испытаний для лечения абдоминальной боли при СРК.

Группа исследователей из Норвегии под руководством M. El-Salhy представила результаты работы по изучению долговременных эффектов трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с СРК через год после проведенного вмешательства [35]. В исследование были включены 77 пациентов с СРК. Всем пациентам было предложено заполнить различные опросники для оценки гастроинтестинальных симптомов и качества жизни. Состав кишечной микробиоты в образцах кала анализировали с помощью метода секвенирования гена *16S* рРНК, концентрацию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале определяли с помощью газовой хроматографии. Через год после проведения трансплантации фекальной микробиоты клинический ответ в виде уменьшения абдоминальных симптомов и улучшения качества жизни сохранялся у 32 (86,5%) и 35 (87,5%) пациентов с СРК, получавших 30 и 60 г трансплантата соответственно. Эти результаты сопровождалось значительным улучшением бактериального профиля микробиоты. Как оказалось, у пациентов с рецидивом СРК через год на исходном уровне было значительно снижено количество *Alistipes spp.*, принадлежащих к типу *Bacteroidetes*. Анализ изменения концентрации КЦЖК в кале показал, что у пациентов с СРК через год после трансплантации микробный метаболизм переключается с сахаролитического на протеолитический тип ферментации, при этом, как правило, уменьшается количество уксусной кислоты. Снижение уровня уксусной кислоты может иметь значение, поскольку в эксперименте обнаружено, что уксусная кислота вызывает висцеральную гиперчувствительность [36]. О нежелательных явлениях не сообщалось. В заключение авторы сделали вывод о том, что большинство пациентов с СРК, ответивших на трансплантацию фекальной микробиоты через 3 месяца, сохраняют ответ и через год. Более того, снижение выраженности абдоминальных симптомов и улучшение качества жизни со временем становятся еще более отчетливыми. Факт того, что трансплантация фекальной микробиоты вызывает ремиссию примерно у половины пациентов с СРК, подчеркивает важность кишечной микробиоты в развитии заболевания. *Alistipes spp.*, похоже, играют центральную роль в патогенезе СРК и их исходный уровень, вероятно, можно использовать для прогнозирования ответа на вмешательство.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что, несмотря на все сложности, с которыми столкнулись системы здравоохранения всех стран мира в 2020 году, интерес на-

учного сообщества к проблеме СРК продолжает расти, о чем свидетельствует большое количество докладов на UEG Week Virtual 2020. Более глубокое понимание этиологии и патогенеза, многообразие разрабатываемых лекарственных препаратов для лечения СРК дает сегодня надежду на возможность эффективного контроля над заболеванием в обозримом будущем. Безусловно, перспективным представляется обнаружение специфических биомаркеров для выявления механизмов, лежащих в основе развития СРК, для того, чтобы перейти от терапии, направленной на купирование отдельных симптомов, к индивидуализированной патогенетической терапии.

Список литературы / References

1. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarrini A., Cicchetti A., Bravi F. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23, No. 7. P. 2986–3000.
2. Zhang F., Xiang W., Li C.Y., Li S.C. Economic burden of irritable bowel syndrome in China // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No. 47. P. 10450–10460.
3. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, No. 1. P. 254–272.
4. Jabbar K.S., Dolan B., Eklund L., Wising C., Ermund A., Johansson A. et al. Association between *Brachyspira* and irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut.* 2020. Vol. 0. P. 1–13.
5. Hampson DJ. The spirochete *Brachyspira pilosicoli*, enteric pathogen of animals and humans. *Clin. Microbiol. Rev.* 2018. Vol. 31, No. 1. e00087–17.
6. Thorell K., Inganäs L., Backhans A., Agreus L., Ost A., Walker M.M. et al. Isolates from colonic spirochetosis in humans show high genomic divergence and potential pathogenic features but are not detected using standard primers for the human microbiota. *J. Bacteriol.* 2019. Vol. 201, No. 21. e00272–19.
7. Tsinganou E., Gebbers J.-O. Human intestinal spirochetosis a review. *Ger. Med. Sci.* 2010. Vol. 8. Doc 01.
8. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, No. 29. P. 8787–8803.
9. Plassé T.F., Barton G., Davidson E., Abramson D., Kalfus I., Fathi R. et al. Bimodal Release Ondansetron Improves Stool Consistency and Symptomatology in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Trial. *Am. J. Gastroenterology.* 2020. Vol. 115, Issue 9. P. 1466–1473.
10. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin signaling in the gastrointestinal tract: functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10, No. 8. P. 473–486.
11. Sayegh L., Paquette J.M., Essalhi R., Sicard E. Comparative bioavailability study of RHB-102 (24 mg ER tablets QD) versus ondansetron 8 mg tablets BID and a single dose of ondansetron 24 mg in healthy volunteers. *Clin. Pharm. Ther.* 2015. Vol. 97, S47. P. 092.
12. US Food and Drug Administration. Zofran (ondansetron) Oral Formulation Approved Labeling. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020103s036,020605s020,020781s020tbl.pdf
13. Pique N., Gomez-Guillén M.D.C., Montero M.P. Xyloglucan, a plant polymer with barrier protective properties over the mucous membranes: An overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. E673.
14. Gnessi L., Bacarea V., Marusteri M., Pique N. Xyloglucan for the treatment of acute diarrhea: Results of a randomized, controlled, open-label, parallel group, multicentre, national clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015. Vol. 15. P. 153.
15. Finegold S.M., Li Z., Summanen P.H., Downes J., Thames G., Corbett K. et al. Xylooligosaccharide increases bifidobacteria but not *lac*-tobacilli in human gut microbiota. *Food Funct.* 2014. Vol. 5. P. 436–445.
16. Eutamene H., Placide F., Tondereau V., Theodorou V. Protective effect of mucoprotectants and prebiotic combination on gut barrier impairment and visceral hypersensitivity induced by an acute stress in rat. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 154 (6), Suppl 1, S916.
17. Trifan A., Burta O., Tiuca N., Petisor D.C., Lenghel A., Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, cross-over clinical trial. *United European Gastroenterology J.* 2019. Vol. 7, No. 8. P. 1093–1101.
18. Chey W.D., Lembo A.J., Rosenbaum D.P. Efficacy of Tenapanor in Treating Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A 12-Week, Placebo-Controlled Phase 3 Trial (T3MPO-1). *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No. 2. P. 281–293.

19. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S. Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No. 4. P. 525–534.
20. Nakajima A., Seki M., Taniguchi S., Ohta A., Gillberg P.G., Mattsson J.P. et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 3, No. 8. P. 537–547.
21. Nakajima A., Taniguchi S., Kurosu S., Gillberg P.G., Mattsson J.P., Camilleri M. Efficacy, long-term safety, and impact on quality of life of elobixibat in more severe constipation: Post hoc analyses of two phase 3 trials in Japan. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019. Vol. 31, No. 5. e13571.
22. Brenner D.M., Fogel R., Dorn S.D., Krause R., Eng P., Krishoff R. et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: Results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113, No. 5. P. 735–745.
23. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии алгоритм терапии. Медицинский совет. 2010. № 3–4. С. 69–71.
Ливзан М.А. Pain syndrome in gastroenterology therapy algorithm. *Medical advice.* 2010. No. 3–4. S. 69–71.
24. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Терапия. 2017. № 3 (13). С. 49–55.
Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Modern methods of rehabilitation of patients with irritable bowel syndrome. *Therapy.* 2017. No. 3 (13). S. 49–55.
25. Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодёжной среде: распространенность и факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 170, № 10. С. 12–17.
Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal pain syndrome among youth: prevalence and risk factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019. Vol. 170, No. 10, pp. 12–17.
26. Weerts Z.Z.R.M., Masclee A.A.M., Writteman B.J.M., Clemens C.H.M., Winkens B., Brouwers J.R.B.J. et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158, Issue 1. P. 123–136.
27. Wood J.D. Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 35, suppl 1. S11–S22.
28. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. P. 693–702.
29. La J.H., Kim T.W., Sung T.S., Kim H.J., Kim J.Y., Yang I.S. Role of mucosal mast cells in visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *J. Vet. Sci.* 2004. Vol. 5, No. 4. P. 319–324.
30. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2000. № 10. С. 32.
Kostenko M.B., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome development mechanisms. *Siberian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2000. No. 10. P. 32.
31. Wouters M.M., Balemans D., Van Wanrooy S., Dooley J., Gibert-Goton V., Alpizar Y.A. et al. Histamine receptor H1 mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150. P. 875–887.
32. Böhn L., Störud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 634–641.
33. Sharkey K.A., Wiley J.W. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 151, No. 2. P. 252–266.
34. Nent E., Nozaki C., Schmölle A.C., Otte D., Zimmer A. CB2 receptor deletion on myeloid cells enhanced mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. p. 7468.
35. Castro J., Maddem J., Garcia-Caraballo S., Schober G., Lindstrom B., Schmiel S. et al. Sa1078 cannabinoid receptor expression and the effect of Olorinab, a peripherally acting, highly selective, full agonist of the cannabinoid receptor 2 (CB2), in rodents with colitis and chronic visceral hypersensitivity. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158, No. 6. S269.
36. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Gijja O.H., Brathen Kristoffersen A., Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2020. Vol. 59, No. 5. P. 859–867.
37. Winston J., Shenoy M., Medley D., Naniwadekar A., Pasricha P.J. The vanilloid receptor initiates and maintains colonic hypersensitivity induced by neonatal colon irritation in rats. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132. P. 615–627.

Статья поступила / Received 05.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. Scopus Author ID: 56598554900.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>.

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. Scopus Author ID: 24341682600.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

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

Автор для переписки: Гаус Ольга Владимировна. E-mail: gaus_olga@bk.ru

About authors

Gaus Olga V., PhD Med, associate prof. at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. Scopus Author ID: 56598554900.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>.

Livzan Maria A., DM Sci, prof., rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. Scopus Author ID: 24341682600.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Gaus Olga V. E-mail: gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что нового? [Обзор материалов UEGWeek Virtual 2020]. Медицинский алфавит. 2021; (6):41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-41-47>

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what's new? [UEG Week Virtual 2020 materials review]. *Medical alphabet.* 2021; (6): 41–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-41-47>

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «**Практическая гастроэнтерология**» (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1 400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства.
Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

V Юбилейный Конгресс терапевтов Московской области



21–22 ОКТЯБРЯ 2021

WWW.MEDCON.RU

**Приглашаем Вас принять участие
в V-м Съезде терапевтов Московской области**

Место проведения

Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы

- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



Ребамипид-С3

ГАСТРОПРОТЕКТОР
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

Способствует улучшению
кровоснабжения
слизистой желудка*

Может усиливать
пролиферацию
и обмен эпителиальных
клеток желудка*

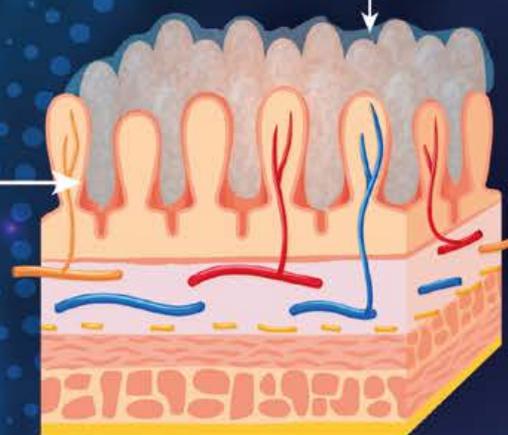


Оказывает гастропротекторное
действие при воздействии
НПВП** на слизистую*

Способен защищать слизистую
желудка от поражения бактериями*

Эпителиальные
клетки

Слой слизи



* Из инструкции по медицинскому применению препарата Ребамипид-С3

** НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед
применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией.
Телефон горячей линии - 8 (800) 333-24-14

Северная
ЗВЕЗДА