

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 35 / 2021



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая (3) 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

Для лечения пациентов в возрасте 1 года и старше с синдромом короткой кишки (СКК)[†], зависимых от парентерального питания[†]

Представьте — жизнь на привязи

Что если в ваших силах освободить пациентов от ПП / ИТ?[†]
С Гэттестив — это реально.¹

В клинических исследованиях на фоне терапии Гэттестив у 63% пациентов отмечалось снижение объема ПП/ИТ минимум на 20% в течение 6 месяцев по сравнению с плацебо. Треть пациентов, завершивших 30-месячный курс лечения, достигли полной независимости от ПП/ИТ.^{1,2}

Узнайте больше на сайте симдромкороткойкишки.рф

* Гэттестив показан для лечения пациентов с синдромом короткой кишки (СКК) в возрасте 1 года и старше. Пациенты должны быть в стабильном состоянии после периода адаптации после операции на кишечнике.

[†] Нутритивная поддержка (НП) включает парентеральное питание и проведение инфузионной терапии (ПП/ИТ).

Список литературы:

1. Revestive (teduglutide) [summary of product characteristics]. Dublin, Ireland: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited; November 2017.
2. Schwartz LK, O'Keefe SJD, Fujioka K, Gabe SM, et al. Clin Transl Gastroenterol. 2016; 7:e142. doi:10.1038/ctg.2015.69.

Сокращенная инструкция по применению лекарственного препарата Гэттестив

Регистрационный номер: ЛП-007112. **Торговое наименование:** Гэттестив. **Международное непатентованное наименование:** тедуглутид. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ. **Показания к применению.** Препарат Гэттестив показан для лечения пациентов в возрасте от 1 года и старше с синдромом короткой кишки (СКК). Пациенты должны быть в стабильном состоянии после периода адаптации кишечника после перенесенной операции. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тедуглутиду и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. **Диагностированное или подозреваемое злокачественное новообразование.** Пациенты с наличием в анамнезе (в течение последних 5 лет) злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, в том числе гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. **Детский возраст до 1 года** (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Гэттестив: пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, сердеч-

но-сосудистой недостаточностью или артериальной гипертензией; пациентам, принимающим одновременно препараты, требующие титрации дозы или имеющие узкий терапевтический индекс; пациентам с тяжелыми, клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями в связи с недостаточными клиническими данными. **Способ применения и дозы. Препарат Гэттестив предназначен только для подкожного введения.** Лечение необходимо начинать под контролем врача, который имеет опыт лечения пациентов с СКК. Терапию не следует начинать до тех пор, пока пациент не достигнет стабильного состояния после периода адаптации кишечника. До начала терапии следует провести оптимизацию и стабилизацию внутривенно вводимой жидкости и парентерального питания. **Режим дозирования.** Рекомендуемая доза препарата Гэттестив составляет 0,05 мг/кг массы тела 1 раз в сутки ежедневно. В случае пропуска дозы препарата необходимо ввести её как можно раньше в этот же день. **Способ применения.** Раствор препарата следует вводить подкожно 1 раз в сутки, ежедневно, чередуя участки инъекции в четырех квадрантах брюшной стенки. **Побочное действие.** Очень часто ($\geq 1/10$) возникали: инфекции дыхательных путей, головная боль, вздутие живота, боль в животе,

тошнота, рвота, реакция в месте инъекции, осложнения со стороны желудочно-кишечной стомы. Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) возникали: гриппоподобное заболевание, снижение аппетита, гиперволемия, тревога, бессонница, хроническая сердечная недостаточность, кашель, одышка, колоректальный полип, стеноз толстой кишки, метеоризм, непроходимость кишечника, стеноз протока поджелудочной железы, панкреатит, стеноз тонкой кишки, холецистит, острый холецистит, периферические отеки. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Организация, принимающая претензии от потребителей:** ООО «Такеда Фармасьютикалс». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1; Телефон: +7 (495) 933 55 11; Факс: +7 (495) 502 16 25; Электронная почта: russia@takeda.com; Адрес в интернете: www.takeda.com/ru-ru.

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). **Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП»)** представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

C-APROM/RU/TED/0121



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, д. 2, стр. 1, 119048, г. Москва, Россия
Тел.: 8 (495) 933 5511, факс: 8 (495) 502 1625,
www.takeda.com/ru-ru/

Гэттестив
(тедуглутид) для инъекций

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.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. Академника
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

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
(rodiska.ma@mail.ru), на портале
medalfavit.ru и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 15.11.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Ребамипид в условиях реальной клинической практики: качество жизни и безопасность применения
А. Э. Бабич, Е. В. Лучинина, О. Г. Компаниец, Н. А. Зубарева
- 12 Реабилитационные аспекты нутритивной коррекции после обширных сочетанных резекций кишечника
Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова
- 19 Роль тканевых молекулярных патогенов в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени
О. П. Дуданова, М. Э. Шубина, А. С. Родина, И. В. Курбатова, Л. В. Топчиева
- 23 Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса?
О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. А. Гавриленко
- 30 Кальциевый дисбаланс при коморбидном течении гастродуоденальных язв
Л. А. Фомина
- 34 Роль повреждения кишечного барьера в развитии псориаза
И. Н. Екимов, О. В. Правдина
- 38 К вопросу о сочетанной форме эхинококкоза (клиническое наблюдение)
А. Б. Кривошеев, П. П. Хавин, Л. А. Хван, Т. В. Ермаченко, Д. В. Морозов, Н. В. Кузьминых
- 41 Какое НПВС выбрать при болевом синдроме у полиморбидных пациентов?
А. П. Переверзев
- 48 Роль адипокинов в регуляции моторной активности толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением
М. М. Федорин, М. А. Ливзан, О. В. Гаус
- 52 Манифестный гипертиреоз у пациентки с аутоиммунным гепатитом (клиническое наблюдение)
М. А. Ливзан, О. В. Гаус, Д. А. Гавриленко
- 57 Качество жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с различным тиреоидным статусом
Е. В. Черняева, А. Е. Шкляев
- 62 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: Минушкин 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 рекомендации 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 Sinitska

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**

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Prof.**'Practical Gastroenterology'****Project Manager**

Elizabeth Gershman

medalfavit1@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris 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: 15 November 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 Rebamipid in real clinical practice: quality of life and safety of use**
A. E. Babich, E. V. Luchinina, O. G. Kompaniets, N. A. Zubareva
- 12 Rehabilitation aspects of nutritional correction after extensive combined sequectomy resection**
L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova
- 19 Role of tissue molecular pathogens in development of acute chronic liver failure in alcoholic liver cirrhosis**
O. P. Dudanova, M. E. Shubina, A. S. Rodina, I. V. Kurbatova, L. V. Topchieva
- 23 Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time?**
O. V. Gaus, M. A. Livzan, D. A. Gavrilenko
- 30 Calcium imbalance in comorbid gastroduodenal ulcers**
L. A. Fomina
- 34 Role of damage to intestinal barrier in development of psoriasis**
I. N. Ekimov, O. V. Pravdina
- 38 On combined form of echinococcosis (clinical observation)**
A. B. Krivosheev, P. P. Khavin, L. A. Khvan, T. V. Ermachenko, D. V. Morozov, N. V. Kuzminykh
- 41 Which NSAID to choose for treatment of pain syndrome in polymorbid patients?**
A. P. Pereverzev
- 48 Role of adipokines in regulation of colonic motor activity in overweight and obese individuals**
M. M. Fedorin, M. A. Livzan, O. V. Gaus
- 52 Manifest hyperthyroidism in patient with autoimmune hepatitis (clinical observation)**
M. A. Livzan, O. V. Gaus, D. A. Gavrilenko
- 57 Quality of life of patients with non-alcoholic fatty liver disease with different thyroid status**
E. V. Chernyadeva, A. E. Shklyayev
- 62 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

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

директор 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)

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

Petrikov S. S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

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

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

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

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.),
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 (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

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

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

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

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

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

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), 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)

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

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), 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 (habil.),
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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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

Livzan M. F., DM Sci (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), 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 (habil.), associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal
Medicine in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Tkachenko E. I., DM Sci (habil.), 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

Ребамипид в условиях реальной клинической практики: качество жизни и безопасность применения

А. Э. Бабич^{1,2}, Е. В. Лучинина³, О. Г. Компаниец¹, Н. А. Зубарева^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ООО «Клиника Евромед», г. Краснодар

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явились оценка переносимости и влияние на качество жизни фармакотерапии язвенной болезни желудка, эрозивного гастрита с помощью схем, включающих ребамипид. Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника SF-36. Фармакотерапия язвенной болезни желудка с включением ребамипида в составе общепринятой схемы лечения обеспечивает сопоставимые с группой здоровых данные по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизненной активности. Результаты собственных исследований и данные литературных источников свидетельствуют, что ребамипид является препаратом с уверенной доказательной базой, хорошей переносимостью и безопасностью применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенная болезнь желудка, эрозивный гастрит, ребамипид, качество жизни.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rebamipid in real clinical practice: quality of life and safety of use

A. E. Babich^{1,2}, E. V. Luchinina³, O. G. Kompaniets¹, N. A. Zubareva^{1,4}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²'Euromed' Clinic, Krasnodar, Russia

³Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁴Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to assess the tolerability and impact on the quality of life of pharmacotherapy for gastric ulcer, erosive gastritis using regimens including rebamipide. The quality of life of patients was assessed using the SF-36 questionnaire. Pharmacotherapy of gastric ulcer with the inclusion of rebamipide as part of the conventional treatment regimen provides data comparable to the healthy group on the scales of physical functioning, role functioning due to physical condition, pain intensity, general health, and vital activity. The results of our own research and data from literary sources indicate that rebamipide is a drug with a confident evidence base, good tolerance and safety of use.

KEY WORDS: gastric ulcer, erosive gastritis, rebamipide, quality of life.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

На всех границах с внешней средой формируется эпителий, в норме обеспечивающий двунаправленные трансцеллюлярный и парацеллюлярный потоки ионов и субстратов с целью поддержания гомеостаза многоклеточного организма [1]. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обладает тремя естественными уровнями защиты от воздействия агрессивных факторов: презептимальный – слой слизи и бикарбонатов, покрывающей эпителий; эпителиальный – плотные межклеточные контакты, обеспечивающий высокую скорость регенерации эпителия; постэпителиальный – клетки иммунной системы и адекватный кровоток для быстрой регенерации клеток. Повышенная проницаемость слизистой оболочки является основным звеном в патогенезе функциональных и органических заболеваний ЖКТ, а также главным фактором риска онкогенеза. Через нарушенный защитный барьер, включая межклеточные плотные контакты, проникают бактерии и другие агрессивные факторы (экзогенные, эндогенные и гематогенные факторы агрессии), вызывая воспаление. В зависимости от факторов агрессии степень выраженности воспаления может варьировать от низкой степени активности до высокой.

Воспаление низкой степени активности, независимо от этиологии, приводит к нарушению функции органа, к так называемым функциональным заболеваниям ЖКТ, таким как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, пищевая аллергия, пищевая интолерантность, дисахаридазная недостаточность, развитие избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

В последнее десятилетие в практической медицине инициировано широкое применение ребамипида – препарата, обладающего множественными механизмами регуляции воспалительного ответа: уменьшение адгезии нейтрофилов к эпителиальным клеткам за счет уменьшения синтеза молекул адгезии, ингибирование активации нейтрофилов, снижение активности нейтрофилов и макрофагов, уменьшение активности воспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α , IL-6), нейтрализация свободных радикалов [2–4]. Регуляция иммунного ответа происходит через ингибирование или активацию ядерного фактора NF- κ B). Это универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF- κ B вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака.

Воспаление высокой степени активности сопровождается повреждением на микро- и макроуровнях, провоцируя развитие органических заболеваний ЖКТ (воспалительные и эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, энтериты любой этиологии, острые и хронические воспалительные заболевания кишечника, гипертоническая портальная гастро-, энтеро-, колонопатия) [5].

С учетом высокой частоты встречаемости заболеваний ЖКТ в практике интернистов, а также нередкого сочетания различных гастроинтестинальных нозологий, целесообразно иметь в арсенале врача препарат, обеспечивающий защиту и восстановление слизистой на трех структурных уровнях. В настоящее время для ребамипида описана возможность протекции и восстановления слизистой как на преэпителиальном, так и на эпителиальном, постэпителиальном уровнях на всем протяжении ЖКТ. Данные факты вызывают особый интерес к ребамипиду в отношении переносимости приема пациентами, безопасности применения при сочетанной патологии, влияния на качество жизни (КЖ), что стало целью нашего исследования.

Материалы и методы

Критерии включения в проспективную часть исследования: пациенты старше 18 лет, обратившиеся в ООО «Клиника Евромед» (г. Краснодар), у которых имелись показания для назначения ребамипида. Критерии исключения в проспективную часть исследования: пациенты, обратившиеся в клинику, которым требовалась плановая, либо экстренная госпитализация. Критерии включения в ретроспективную часть исследования: пациенты, которым был назначен ребамипид. В обеих частях исследования (проспективной и ретроспективной) ребамипид назначался по показаниям «язвенная болезнь желудка» (11 пациентов), «эрозивный гастрит» (17 пациентов), «предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне нестероидных противовоспалительных средств» (8 пациентов).

Совершенствование фармакологических возможностей последних лет, внедрение в повседневную клиническую практику эффективных и безопасных лекарственных средств позволило обеспечить снижение риска осложнений заболеваний желудочно-кишечного тракта, требующих экстренной лекарственной терапии либо хирургического вмешательства. В данных обстоятельствах, наряду с объективными показателями здоровья, определенный интерес приобретает субъективная оценка переносимости препаратов, информация об изменении качества жизни пациентов. В зарубежных и отечественных исследованиях КЖ авторами подчеркивается значимость улучшения этого показателя как важного итогового результата (major outcome) для оценки успеха лечения [6–9].

Изучение основных характеристик КЖ проводилось посредством анкетирования с использованием русскоязычной версии опросника The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Опросник SF-36 относится к неспецифическим опросникам, оценивающим КЖ в связи состоянием здоровья пациента, но независимо от конкретной нозологии, что правомерно с точки зрения неоднородности исследуемой нашей группы по верифицированному диагнозу (язвенная болезнь желудка, эрозивный гастрит, предотвращение возникновения повреждений слизистой

оболочки на фоне нестероидных противовоспалительных средств). Подсчет баллов проводился исследователем. SF-36 позволяет измерять как общее здоровье, так и компоненты КЖ: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (BP); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); психическое здоровье (MH). Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения: первые четыре шкалы (PF, RP, BP, GH) характеризуют оценку пациентами своего физического здоровья, последующие четыре (VT, SF, RE, MH) отражают основные параметры психологического здоровья. Сбор данных осуществлялся путем анкетирования респондентов прямым опросом. После разъяснения респондентам целей проводимого опроса давалась информация о том, как планируется использовать результаты исследования, и объяснялись правила заполнения опросника SF-36, затем опросник однократно заполнялся респондентами самостоятельно, либо пациентов, завершивших курс лечения, анкетировали по телефону. Перед подсчетом баллов показателей шкал проводилась перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ). Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. Оценка безопасности фармакотерапии в исследуемой группе пациентов проводилась с учетом записей в историях болезни, опроса пациентов. В ретроспективной части исследования при сборе первичного материала обращалось внимание на отметку о заполнении «Извещения о нежелательной реакции лекарственного препарата».

Статистическую обработку проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. При выполнении статистической обработки результатов рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и теста Манна – Уитни. Сопоставление изучаемых показателей при разных способах классификации и оценки в динамике (парные выборки) выполнялось с помощью критериев знаков, критерия Вилкоксона, критерия Фридмана. Критерием статистической достоверности полученных выводов считали $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 36 пациентов, 28 из которых имели гастроинтестинальную патологию, требующую назначения ребамипида, и восемь пациентов принимали ребамипид с целью профилактики желудочно-кишечных заболеваний на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. В исследование были включены 24 женщины и 12 мужчин в возрасте от 18 до 61 года ($42,3 \pm 9,7$ года). Проводилось сравнение КЖ пациентов, завершивших курс лечения препаратов с контрольной группой (здоровые). Информация о КЖ здоровых была получена посредством выкопировки данных из литературных источников [10]. В субисследование о влиянии ребамипида на КЖ пациентов в сравнении со здоровыми не включались те больные, которые принимали ребамипид с профилактической целью. Суммарные данные о КЖ пациентов и здоровых представлены в *таблице*.

Компоненты качества жизни в группе здоровых и группе пациентов, принимающих ребамипид

Компонент качества жизни	Исследуемая группа	Здоровые
Физическое функционирование	82,50 ± 10,10	97,35 ± 3,99
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	65,07 ± 11,10	85,29 ± 28,03
Интенсивность боли	76,71 ± 20,10	79,58 ± 22,43
Общее состояние здоровья	66,22 ± 12,90	81,29 ± 13,49
Жизненная активность	60,21 ± 13,50	70,29 ± 13,04
Социальное функционирование	85,26 ± 11,40	89,00 ± 13,89
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	42,58 ± 13,03	86,31 ± 28,98
Психическое здоровье	62,77 ± 12,60	72,70 ± 17,44
Физический компонент здоровья	42,94 ± 4,80	56,05 ± 4,66
Психологический компонент здоровья	40,17 ± 4,80	51,77 ± 7,32

В обследованной группе, по сравнению со здоровыми, по шкале «физическое функционирование» количество баллов ниже на 15,2%, «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – на 23,7%, «интенсивность боли» – на 3,5%, «общее состояние здоровья» – на 18,5%, «жизненная активность» – на 14,3%, однако данные отличия имели $p \geq 0,05$. Достоверно отличались параметры «социальное функционирование» – на 18,8%, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – на 42,5%, «психическое здоровье» – на 13,7%, «физический компонент здоровья» – на 17,1%, «психологический компонент здоровья» – на 22,4%.

Неблагоприятные события, повлекшие за собой серьезные последствия, в исследуемой группе пациентов не зарегистрированы. В то же время у 4 (8,3%) пациентов, принимающих ребамипид в составе схемы лечения язвенной болезни желудка, отмечены на повторном приеме жалобы на появившуюся тошноту вне связи с приемом пищи, у двух из них появились жалобы на жидкую консистенцию стула (без изменения кратности дефекации). По этическим соображениям не исключены из анализа пациенты, принимавшие традиционную схему эрадикации *H. pylori*, с чем, возможно, связано появление у больных диспептических явлений о ответ на прием антибиотиков и (или) ингибиторов протонной помпы (ИПП). В подгруппе пациентов ($n = 8$), принимающих ребамипид с целью профилактики желудочно-кишечных заболеваний на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств (в том числе ацетилсалициловую кислоту), нежелательных побочных реакций не зарегистрировано.

В отношении ИПП необходимо отметить, что у двух пациентов, принимающих клопидогрел, был назначен омега-3. Известно, что это негативная комбинация, снижающая эффективность антитромбоцитарного действия клопидогрела. В Государственном реестре лекарственных средств в инструкции к клопидогрелу указана возможность назначения только пантопразола и лансопразола [11]. В исследуемой группе 7 (19,4%) пациентов получали антиагреганты или антикоагулянты в связи с сердечно-сосудистой патологией. Особую ценность представляет исследование с точки зрения того, что более половины (69,4%) пациентов имели сопутствующую патологию, требующую медикаментозной коррекции. Пятнадцать (41,7%) пациентов получали более пяти препаратов в сутки, следовательно, находились в условиях вынужденной полипрагмазии, однако за период наблюдения значимых лекарственных осложнений ребамипида не выявлено.

Обсуждение

Всемирная организация здравоохранения в 1992 году инициировала крупномасштабный проект «Качество жизни» и рекомендовала рассматривать КЖ как индивидуальную оценку человеком своего положения в жизни общества в контексте культуры и систем ценностей этого общества, с точки зрения целей данного индивидуума, с его планами, возможностями, стандартами, интересами. Это определение КЖ согласуется с более поздней дефиницией авторитетных отечественных специалистов, определяющих КЖ как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанного на его субъективном восприятии [12]. В доступных литературных базах небольшое число исследований посвящено качеству жизни пациентов, принимающих ребамипид. Исследование, проведенное Miwa Hiroto и соавт. [13], оценивало эффективность 4-недельного лечения ребамипидом в снижении выраженности симптомов диспепсии и улучшения качества жизни по сравнению с исходным уровнем у японских пациентов с функциональной диспепсией. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое исследование был отобран 81 пациент с функциональной диспепсией, который лечился ребамипидом (100 мг три раза в день) или плацебо в течение 4 недель. Симптомы оценивались на исходном уровне и в конце периода исследования с помощью анкетирования. Качество жизни оценивалось с применением опросника QPD-32 (Questionnaire for Peptic Disease-32 items). Регресс симптомов был значительно больше в группе лечения, чем в группе плацебо, по трем параметрам: вздутие живота, отрыжка и боль (дискомфорт), которые уменьшались после еды. Что касается качества жизни, социальные ограничения и интенсивность боли были значительно улучшены в группе лечения ребамипидом ($p = 0,048$ и $p = 0,031$ соответственно).

Примененный нами опросник SF-36 имеет возможности в большей степени, чем QPD-32, детализировать информацию о качестве жизни пациентов вне привязки к нозологии. Несмотря на существенную положительную динамику на фоне традиционного лечения в сравнении со здоровыми по результатам опросника, пациенты обладают более низким уровнем качества жизни по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования, психическому здоровью, физическому компоненту здоровья и психологическому компоненту, в связи с чем целесообразны дополнительные скрининговые дообследования в отношении тревожно-депрессивных расстройств и консультации психотерапевта.

Ранее в отечественных и зарубежных лабораториях систематизировались данные о результативности ребамипида в различных клинических ситуациях, в частности при хроническом гастрите с целью оценки регресса воспалительных изменений и в качестве дополнения к эрадикационной терапии, лечения язвенной болезни, для профилактики повреждения слизистой оболочки желудка, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), улучшения симптомов функциональной диспепсии [14–16]. С целью оценки эффективности терапии ребамипидом у пациентов с хроническим гастритом с рефрактерными диспепсическими симптомами изучена медицинская информация о 30 пациентах с хроническим гастритом, не отвечающих на терапию антисекреторными препаратами, в том числе ингибиторами протонной помпы. Всем пациентам проведена эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта для подтверждения и оценки тяжести гастрита по шкале повреждения слизистой оболочки желудка по обновленной сиднейской системе до и после лечения ребамипидом в дозе 300 мг в день в течение 8 недель. В конце периода наблюдения у всех пациентов зафиксирован значительный регресс как симптоматики (боли в эпигастрии, тяжесть в животе и чувство переполнения в эпигастрии), так и эндоскопических повреждений слизистой оболочки. Степень активности нейтрофилов в антральном отделе и воспаление как в теле, так и антральном отделе желудка, значительно снизились по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, терапия ребамипидом не только уменьшила симптомы, но и улучшила эндоскопические и гистологические показатели у пациентов с рефрактерными диспепсическими симптомами [17]. Аналогичные данные продемонстрированы в 2015 году: доказано снижение лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите во время лечения ребамипидом [18].

В 2013 году в метаанализе S. Zhang и соавт. ($n = 965$ пациентов) отмечается достоверная эффективность ребамипида по сравнению с плацебо при лечении повреждений верхних отделов ЖКТ, а также тонкой кишки ($p = 0,045$), индуцированных приемом НПВП ($p = 0,040$) [19]. В 2020 году в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [20] выявлено, что лечение ребамипидом в сочетании с ИПП (омепразол 20 мг в сутки) имеет тенденцию к улучшению заживления язвенного поражения желудка по сравнению с монотерапией ИПП (омепразол 20 мг в сутки), особенно в подгруппе пациентов с признаками трудноизлечимых язв (наличие *H. pylori*, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, прием НПВП и курение).

В нашем исследовании используемая схема лечения, признанная регламентирующими документами, показала высокую эффективность, в том числе по инструментальным исследованиям. Проведена успешная эрадикация *H. pylori*, имеются критерии заживления эрозий и язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако три пациента предъявляли диспептические жалобы. Поскольку по этическим соображениям не исключены из анализа больные, принимавшие традиционную схему эрадикации *H. pylori*, появление жалоб, возможно, связано приемом антибиотиков, что согласуется с данными литературы о нежелательных побочных явлениях этой клинико-фармакологической группы препаратов [11, 21, 22]. С другой стороны, не исключено, что

в отсутствие ребамипида таких пациентов было бы больше, так как в метаанализе M. Li и соавт. [23] ребамипид, по данным опросников, приводил к снижению выраженности симптомов диспепсии. Подключение ребамипида к препаратам из схемы эрадикации *H. pylori* более эффективно купировало симптоматику (OR = 1,23; 95% ДИ: 1,06–1,41). Этот факт сопоставим с информацией из более позднего метаанализа, включающего 17 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2170 пациентов (1224 – группа ребамипида, 946 – плацебо/контроль). В данной работе 12 трайлов с вовлечением пациентов с органической диспепсией (язвенная болезнь, рефлюкс-эзофагит, гастропатия, вызванная НПВП) и пять с больными с функциональной диспепсией. В целом улучшение симптомов диспепсии было более существенно при использовании ребамипида по сравнению с плацебо (контрольным препаратом) (OR = 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,93; SMD = –0,46; 95% ДИ: –0,83 ... –0,09). Значительное улучшение симптомов наблюдалось как в объединенной группе, так и у субъектов с органической диспепсией (OR = 0,72; 95% ДИ: 0,61–0,86; SMD = –0,23; 95% ДИ: –0,4 ... –0,07). Ребамипид оказался эффективен при органической диспепсии, а также приводил к уменьшению симптомов при функциональной диспепсии [24]. В дальнейшем целесообразно проведение исследования с целью выявления потенциальной возможности ребамипида снижать риски побочных реакций на применение лекарственных средств, особенно с гастроинтестинальной точкой приложения. Кроме того, в настоящее время активно изучаются терапевтические возможности ребамипида для лечения функциональной диспепсии, в генезе которой играют роль субклиническое воспаление двенадцатиперстной кишки на фоне синдрома повышенной эпителиальной проницаемости [25–27].

Высокая распространенность заболеваний, при которых показан ребамипид в соответствии с актуальной инструкцией Государственного реестра лекарственных средств, а также широкая представленность этого препарата в рекомендательных документах зарубежных и отечественных экспертных сообществ делают целесообразным проведение сравнительных фармакоэкономических исследований «стоимость – эффективность» ребамипида, выпускающегося различными производителями. В данной работе мы рассчитали и сопоставили прямую стоимость ребамипида следующих производителей: 1) Ребамипид-СЗ (НАО «Северная звезда»); 2) Ребагид («ПРО.МЕД.ЦС.Прага а.о.»); 3) Гастростат (АО «Оболенское фармацевтическое предприятие»). Анализ проводился на актуальную дату 02.09.2021 по данным общедоступного информационного сайта Аптека.ру [28]. Результаты свидетельствуют о существенном преимуществе Ребамипида-СЗ (НАО «Северная звезда»). Так, по стоимости упаковки таблеток № 30, в сравнении с перечисленными выше производителями, Ребамипид-СЗ (НАО «Северная звезда») имеет преимущество на 75,4 и 51,7% соответственно.

Выводы

1. Положительная динамика в отношении эрадикации *H. pylori* и регенерации повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки обеспечивает сопоставимые с группой здоровых данные по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования,

обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизненной активности.

2. Результаты собственных исследований и данные литературных источников свидетельствуют, что ребамипид является препаратом с уверенной доказательной базой, хорошей переносимостью и безопасностью применения, в том числе в условиях вынужденной полипрагмазии.
3. Сравнительный анализ прямой стоимости Ребамипид-СЗ (НАО «Северная звезда») показывает его преимущество над рядом других производителей.

Список литературы / References

1. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алек –сеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дробизhev М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривобородов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лица А.М., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Попкова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-275. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseeenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Vlasov T.D., Vorob'eva N.M., Grinevich V.B., Gubonina I.V., Drobizhev M. Yu., Efremov N.S., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Krivoborodov G.G., Kulchavenya E.V., Liza A.M., Maevskaya M.V., Poluektova E.A., Popkova T.V., Sablin O.A., Solovyeva O.I., Suvorov A.N., Tarasova G.N., Trukhan D.I., Fedotova A.V. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary National Consensus. Cardiovascular therapy and prevention. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-275.
2. Lai Y, Zhong W, Yu T, Xia Z-S, Li J-Y, Ouyang H, et al. (2015) Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. PLoS ONE 10(7): e0132031. doi:10.1371/journal.pone.0132031. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, 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; 106 (3): 469-477. DOI: 10.1254/jphs.jp0071422.
3. Hahn KB, Kim DH, Lee KM, et al. Effect of long-term administration of rebamipide on Helicobacter pylori infection in mice. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 1: 24-38. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.3.
4. Kim CD, Kim YK, Lee SH, Hong KW. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 294 (3): 864-869.
5. Gasbarrini A. The intestinal barrier in different histological and pathological conditions 2018A. Gudkov et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Nov; 6 (11): a026161
6. Sevbitov A. V., Ershov K. A., Dorofeev A. E., Borisov V. V., Mironov S. N., Enina Yu. I. Analysis of the quality of life of elderly patients with removable orthopedic constructions during rehabilitation. Prensa Medica Argentina. 2020. T. 106. No. 4. C. 226.
7. Шименкова В.В., Лопатин А.С. Аллергический ринит и качество жизни. Российская ринология. 2019. Т. 27. № 4. С. 215-223. Shilenkova V.V., Lopatin A.S. Allergic rhinitis and quality of life. Russian rhinology. 2019. Vol. 27. No. 4. P. 215-223.
8. Черевилло В.Ю., Курнухина М.Ю. Исследование качества жизни больных с аденомами гипофиза в до- и послеоперационном периодах. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2019. Т. 83. № 2. С. 11-16. Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu. Study of the quality of life of patients with pituitary adenomas in the pre- and postoperative periods. Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2019. Vol. 83. No. 2. P. 11-16.
9. Pavlyukovich N., Pavlyukovich O., Buriak O. Chronic heart failure and diabetes mellitus type 2: quality of life and possibility of its correction. The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 2019. No. 1. C. 169-172.
10. Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Федорова Н.П. и др. Оценка качества жизни у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артралгиями по опроснику SF-36. Медицинские науки. Фундаментальные исследования. 2014; 10: 1191-1194.

- Tikhomirova N. Yu., Eliseeva L.N., Fedorova N.P. Evaluation of the quality of life in young people with undifferentiated connective tissue dysplasia and arthralgia according to the SF-36 questionnaire. Medical sciences Basic research. 2014; 10: 1191-1194.
11. Государственный реестр лекарственных средств: grls.rosminzdrav.ru. State Register of Medicines: grls.rosminzdrav.ru.
 12. Новик А.А., Ианова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Шевченко Ю.А., редактор. 2-е изд. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. Novik AA, Ionova TI. Guidelines for the study of the quality of life in medicine. Shevchenko Yu.L., editor. 2nd ed. Moscow: OLMA Media Group; 2007.
 13. Miwa, Hiroto Osada, Taro Nagahara, Akihito Ohkusa, Toshifumi Hojo, Mariko Tomita, Toshihiko Hori, Kazutoshi Matsumoto, Takayuki Sato, Nobuhiro (2007). Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: A double-blind placebo-controlled study in Japan. Journal of gastroenterology and hepatology. 21. 1826-31. 10.1111/j.1440-1746.2006.04446.
 14. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 4 (3): 261-70.
 15. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 104-111 DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569. Zvyaglova M. Yu., Knyazev OV, Parfenov A.I. Pharmacological and clinical profile of rebamipide: new therapeutic targets. Therapeutic archive. 2020; 92 (2): 104-111 DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
 16. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропротекции. Терапевтический архив. 2015; 87 (12): 134-7. DOI: 10.17116/terarkh20158712134-137. Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Rebamipide – new opportunities for gastroenteroprotection. Therapeutic archive. 2015; 87 (12): 134-7. DOI: 10.17116/terarkh20158712134-137.
 17. Chitapanarux T, Praisontarangkul OA, Lerprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. Dig Dis Sci. 2008 Nov; 53 (11): 2896-903. DOI: 10.1007/s10620-008-0255-5. Epub 2008 May 2. PMID: 18452057.
 18. T. Kamada и соавт. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. Biomed Res Int. 2015; 2015: 865146.
 19. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2013 Jul; 58 (7): 1991-2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0.
 20. Jiriyasin S, Bunchoamtavakul C. Healing Effect of Rebamipide in Addition to Omeprazole for Gastric Ulcer: Preliminary Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. J Med Assoc Thai 2020; 103: 7-13.
 21. Исаков В.А., Маслов С.В., Кадатская Д.Н., Феопентова В.С. Встречаемость антибиотик-ассоциированной диареи при первом назначении антибиотиков амбулаторным пациентам. University Therapeutic Journal. 2020. Т. 2. № 1. С. 56. Isakov V.A., Maslov S.V., Kadatskaya D.N., Feopentova V.S. The incidence of antibiotic-associated diarrhea when antibiotics are first prescribed to outpatients. University Therapeutic Journal. 2020. T. 2. No. 1. P. 56.
 22. Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Войнован И.Н., Сабельникова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация Helicobacter pylori: пути профилактики. Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 52-57. Bordin D.S., Indeikina L. Kh., Vainovan I.N., Sabelnikova E.A. Antibiotic-associated diarrhea and helicobacter pylori eradication: ways of prevention. Effective pharmacotherapy. 2019. Vol. 15. No. 28. S. 52-57.
 23. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. Chinese J Gastroenterol Hepatol. 2015; 24: 667-73.
 24. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2018 May; 63 (5): 1250-1260. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29192375.
 25. Du L, Shen J, Kim JJ, et al. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 33 (1): 128-33. DOI: 10.1111/jgh.1.
 26. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. Gut. 2014 Feb; 63 (2): 262-71.
 27. Du L, Chen B, Kim JJ, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. Neurogastroenterol Motil. 2018; 30 (4): e13304. DOI: 10.1111/nmo.13304.
 28. Сайт Аптека.ру. <https://apteka.ru/product/60db26810563a19cf2362e02>. Аптека.ру website. <https://apteka.ru/product/60db26810563a19cf2362e02>

Статья поступила / Received 13.09.2021

Получена после рецензирования / Revised 04.10.2021

Принята в печать / Accepted 11.10.2021

Сведения об авторах

Бабич Анна Эдуардовна, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины¹, врач-гастроэнтеролог². E-mail: anna-babich1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-5413-0922

Лучинина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии³. E-mail: eluchinina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3120-8491

Компаниец Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС¹. E-mail: olga-kompaniets1@ya.ru. ORCID: 0000-0001-9278-7346

Зубарева Наталья Александровна, ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС¹, гл. внештатный клинический фармаколог Минздрава Краснодарского края, врач – клинический фармаколог⁴

¹ФБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ООО «Клиника Евромед», г. Краснодар

³ФБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

⁴ГБУЗ «НИИ – краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Бабич Анна Эдуардовна. E-mail: anna-babich1@ya.ru

Для цитирования: Бабич А.Э., Лучинина Е.В., Компаниец О.Г., Зубарева Н.А. Ребамипид в условиях реальной клинической практики: качество жизни и безопасность применения. Медицинский алфавит. 2021; (35): 7-11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-7-11>

About authors

Babich Anna E., assistant at Dept of Public Health, Health Care and History of Medicine¹, gastroenterologist². E-mail: anna-babich1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-5413-0922

Luchinina Elena V., PhD Med, associate professor at Dept of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology³. E-mail: eluchinina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3120-8491

Kompaniets Olga G., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy No. 1¹. E-mail: olga-kompaniets1@ya.ru. ORCID: 0000-0001-9278-7346

Zubareva Natalya A., assistant at Dept of Therapy No. 1¹, chief freelance clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Краснодар Territory, clinical pharmacologist⁴

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²'Euromed' Clinic, Krasnodar, Russia

³Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁴Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Babich Anna E. E-mail: anna-babich1@ya.ru

For citation: Babich A.E., Luchinina E.V., Kompaniets O.G., Zubareva N.A. Rebamipid in real clinical practice: quality of life and safety of use. Medical alphabet. 2021; (35): 7-11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-7-11>

Реабилитационные аспекты нутритивной коррекции после обширных сочетанных резекций кишечника

А. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Тактика нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника. Представлены метаболические характеристики синдрома короткой кишки и последствий сочетанных тонко-толстокишечных резекций, а также адаптивные и регенераторные возможности кишки. Приведена оптимальная схема нутритивной коррекции при последствиях сочетанных резекций кишечника.

Вывод. Для стимуляции адаптивно-регенераторных процессов в кишечнике целесообразно использовать тедуглутид (аналог GLP-2), при неэффективности может быть рекомендована хирургическая реабилитация.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутриционная реабилитация, тедуглутид, резекция кишечника.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rehabilitation aspects of nutritional correction after extensive combined sequity resection

L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova

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

SUMMARY

The purpose is the tactics of nutritional rehabilitation after extensive intestinal resection. The metabolic characteristics of the short intestine syndrome and the consequences of combined fine-binding resections, as well as the adaptive and regenerative capabilities of the bowel, are presented. The optimal scheme of nutritional correction for the consequences of combined bowel resections is presented.

Conclusion. To stimulate adaptive-regenerative processes in the intestine, it is advisable to use teduglutide (analogue of GLP-2); if ineffective, surgical rehabilitation can be recommended.

KEY WORDS: nutritional rehabilitation, teduglutide, intestinal resection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вступление

Актуальность рассматриваемой тематики обусловлена рядом причин: эпидемиологических, этиопатогенетических, адаптивно-регенераторных. Рассматривая группу *эпидемиологических* причин, видим, что современный уровень развития хирургии, анестезиолого-реаниматологического пособия и нутрициологии обеспечивает выживаемость пациентов даже с минимальной остаточной культурой кишечника. Однако метаболическая коррекция последствий обширных (особенно сочетанных) резекций кишечника требует огромных усилий в связи с потерей массы тела, снижением концентрации альбумина плазмы крови менее 30 г/л, электролитными нарушениями, органной недостаточностью и пр. Выделяются последствия в виде синдрома короткой тонкой кишки (СКК), постколэктомического синдрома (ПКЭС) и последствий сочетанных резекций тонкой и толстой кишки. Наиболее тяжелы изменения после сочетанных тонко-толстокишечных резекций, распространенность которых продолжает возрастать.

По данным из Великобритании, частота СКК составляет 2 случая на 1 млн жителей, при этом регистрируют 50 новых случаев в год, из них 50% составляют дети, последствия сочетанных резекций продолжают расти. В Испании СКК встречается с частотой 1,8 на 1 млн человек,

в Германии – 2–3 на 100 тыс. человек, а в связи с развитием хирургии прогнозируемая частота СКК составляет до 4 новых случаев на 1 млн человек в год [1] с преобладанием сочетанных последствий. В. Jeppesen [2] распространенность синдрома короткой кишки считает невысокой, однако другие авторы свидетельствуют о значительной его частоте.

С ростом онкологической патологии в мире и ее лечением увеличивается количество пациентов с резецированным кишечником по поводу рака. Развитие энтерологической науки свидетельствует о расширении показаний к резекциям кишечника при тяжелых ВЗК. Необходимость в резекции кишечника через 5 лет существования болезни Крона составляет 40% случаев, через 10 лет – 70%, через 20 лет – почти 90% [3]. Диффузный семейный полипоз, вероятность трансформации которого составляет 100%, подлежит обязательному оперативному лечению, и зачастую это обширные тонко-толстокишечные резекции [4]. Анализ данных по пациентам, получающим домашнее парентеральное питание (ДПП), показал, что около 10 тыс. человек получают таковое в связи с СКК [5]. Учитывая данные, согласно которым больные с СКК в Европе составляют 35% числа всех пациентов, получающих ДПП, можно полагать, что распространенность СКК составляет

приблизительно 1,4 случая на 1 млн человек. При этом в Европе она существенно варьирует в зависимости от региона: от 0,4–1,1 в Польше до 3,4 случая на 1 млн в Дании. Расчетная распространенность использования ДПП на 1 млн жителей: в Испании – 5,1; в Великобритании – 3,7; во Франции – 3,0; в Нидерландах – 3,7; в Дании – 3,4; в Бельгии – 3,0 [6]. Если в Европе распространенность СКК – около 1,4 случая, то в США таких пациентов – около 30 на 1 млн.

Данные о встречаемости тонко-толстокишечных резекций весьма разноречивы, что затрудняет единообразие тактических подходов к лечению их последствий. Поэтому **цель работы** – поднять проблему объективного анализа эффективности программ нутриционной коррекции при укороченной кишке вследствие обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций и охарактеризовать возможные пути коррекции метаболических осложнений после данного типа оперативных вмешательств, учитывая, что сведений о последствиях сочетанных резекций в литературе недостаточно.

Этиопатогенетические причины актуальности изучения метаболического статуса важны для выбора тактики нутритивной коррекции. В зависимости от уровня резекции возникают те или иные сдвиги, как минимум в белково-энергетическом и электролитном обмене. Так, в случае удаления всей двенадцатиперстной кишки у организм поступает недостаточное количество железа, кальция, магния, фолиевой кислоты, жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), так как эти нутриенты всасываются в основном в двенадцатиперстной и начальных отделах тонкой кишки, нарушается энтерогепатическая циркуляция. При удалении подвздошной кишки нарушается всасывание желчных кислот и витамина В₁₂. Если слизистая оболочка подвздошной кишки воспалена или удалена, то соли желчных кислот проникают в толстую кишку и выделяются со стулом, жир хуже всасывается, появляется стеаторея. Помимо этого, соли желчных кислот стимулируют перистальтику толстой кишки, что усугубляет диарею. Потеря с калом желчных кислот, необходимых для усвоения жиров и жирорастворимых витаминов, приводит к их дефициту в организме. При вовлеченности в процесс толстой кишки нарушаются и микробиотические компоненты обработки рациона. Накладываются также метаболические нарушения, обусловленные характером патологии (опухоли, воспаления, тромбозы, травмы и др.).

Особого внимания заслуживают *адаптивные и регенераторные* возможности самой кишки. Адаптивные перестройки направлены на напряжение возможностей кишки в плане повышения уровня пищеварительно-транспортных процессов. В близлежащих с анастомозом зонах возможны элементы регенерации. Из существующих видов регенерации (физиологическая, репаративная, патологическая) наибольший интерес после резецированного кишечника представляет репаративная клеточная, варианты клинического течения которой существенно влияют на выбор программы нутриционного лечения.

Материал и методы

Обследованы пациенты с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки с правосторонней гемиколэктомией (42 мужчины и 46 женщин). Резекции были выполнены по поводу спаечной кишечной непроходимости, мезентериального тромбоза, полипоза кишечника, рака кишки, болезни Крона, травматической болезни. Нами описывались метаболические сдвиги, нутритивные особенности, некоторые адаптивные и репаративные реакции под влиянием нутриционной коррекции у данной категории пациентов. Для оценки нутриционного статуса пользовались параметрами известного АД – алиментационно-волического диагноза [7], оценку метаболических сдвигов проводили также по показателям плазмы (общий белок, альбумин, электролиты) и биоимпедансной оценке состава тела, репаративные процессы подтверждались морфологическими данными и результатами определения катепсина L (продукта, участвующего в лизосомальном окислении, внутриклеточного маркера метаболизма) в сыворотке методом ИФА (иммуноферментного анализа). Для оценки литературных данных применен метод сравнительного анализа. Статистическая обработка выполнялась программой Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Вследствие SBS у пациентов в оставшейся кишке развиваются процессы, нацеленные на восстановление функций и коррекцию метаболических нарушений. Нами описаны метаболические сдвиги, нутритивные особенности и некоторые характеристики адаптивно-репаративных процессов при проведении нутриционного лечения у пациентов с обширной сочетанной резекцией кишечника. Попытка организма восстановить утраченные функции основана на механизмах адаптации и частично клеточной регенерации.

Известно, что электромоторная активность кишечника обуславливает его пищеварительно-всасывательные процессы [8, 9 и др.] (рис. 1) в целом.

Однако было недостаточно сведений о проведении электрического импульса после резекции кишки через зону анастомоза. При регистрации нами электрической активности в этой зоне было отмечено, что электрическая волна с отделов, лежащих выше места резекции, как бы перескакивает на отделы ниже места анастомоза, не изменяя при этом своих амплитудно-частотных



Рисунок 1. Влияние электромоторной активности, гормональной и нервной регуляции на процессы абсорбции и секреции в тонкой кишке (цит. по [8]).

Таблица 1
Амплитудно-частотные характеристики электрической активности кишечника после обширной резекции тонкой кишки

Орган	Медленные волны			Спайковая активность			Пропульсивная активность
	Частота, ед./мин	Амплитуда, мВ	Мощность тонических сокращений	Частота	Амплитуда, мВ	Мощность фазных сокращений	
Кишка выше резекции	19,3 ± 0,6	0,150 ± 0,008	2,895 ± 0,180	4,3 ± 0,2	0,040 ± 0,002	0,172 ± 0,020	16,5 ± 0,9
Кишка ниже резекции	20,0 ± 0,5	0,120 ± 0,003	2,400 ± 0,130	3,3 ± 0,2	0,030 ± 0,005	0,099 ± 0,003	24,0 ± 1,5
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Таблица 2
Клинические проявления последствий сочетанной резекции кишечника

Клинические проявления	Сочетанная резекция кишечника			
	Менее 4 м тонкой кишки + ПКЭ (n = 66)		Более 4 м тонкой кишки + ПКЭ (n = 26)	
	Менее 2 лет (n = 22) %	Более 2 лет (n = 44) %	Менее 2 лет (n = 20) %	Более 2 лет (n = 6) %
Боли в различных отделах живота	36,6 ± 7,0	13,6 ± 5,0	10,0 ± 7,0	16,7 ± 15,0
Вздутие и урчание в животе	40,9 ± 11,0	59,1 ± 7,0	50,0 ± 11,0	66,7 ± 19,0
Поливитаминовая и минеральная недостаточность	14,0 ± 5,5	16,6 ± 7,2	23,8 ± 8,3	41,7 ± 5,4
Диарея	47,4 ± 3,6	25,0 ± 6,0	28,3 ± 4,0	41,7 ± 12,0
Запор	4,5 ± 4,0		5,0 ± 5,0	
Отеки	4,5 ± 4,0	4,5 ± 3,0	5,0 ± 5,0	13,9 ± 1,8
Оценка трудоспособности	50,1 ± 4,7	50,2 ± 7,3	50,0 ± 9,8	50,1 ± 13,0
Снижение массы в течение последнего года	18,1 ± 8,0	4,5 ± 3,0	32,5 ± 8,2	–
Диспепсические явления	10,2 ± 3,5	25,8 ± 6,3	25,0 ± 1,2	16,7 ± 5,3

Примечание: * – p = 0,026; +p = 0,000.

характеристик (табл. 1). Это обусловлено наличием собственных водителей ритма в кишечнике и поэтому обеспечивает условия, необходимые для восстановления процессов всасывания в доступных пределах, которые тем не менее угнетены из-за отсутствия выпавшего участка кишки и в зависимости от сохранности водителей ритма.

При поступлении химуса непосредственно в нижележащие отделы, следующие за удаленным отрезком и испытывающие поэтому повышенную пищеварительно-транспортную нагрузку, развиваются адаптивные перестройки эпителиоцитов. Например, Н. И. Полева [10] показала, что при резекции подвздошной кишки адаптивно возрастает активность лактазы в проксимальном отделе толстой кишки. Адаптивные перестройки всасывания аминокислот, электролитов идут и в других участках кишечника [1]. Кроме того, в области анастомоза на расстоянии около 3–4 см в обе стороны от шва после резекции возможно развитие процессов клеточной регенерации, дополнительно стимулирующих всасывание в данных участках. В связи с этим у 65–90% пациентов в отдаленном периоде (в зависимости от объема и уровня резекции) отмечено некоторое восстановление эпителиоцитов и их функций. Анализ клинических проявлений свидетельствовал, что в сроки от года до 2 лет могли наблюдаться преходящие диспепсические нарушения, снижение трудоспособности, метаболические осложнения, а в сроки более 2 лет – незначительные морфологически подтвержденные адаптации, стабилизация массы. Симптомы эти коррелировали с объемом остаточной культи (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, у больных, перенесших сочетанную резекцию кишечника с остаточной культей тонкой кишки более 2 м и левой половиной толстой кишки в раннем

периоде адаптации (менее 2 лет после операции) отмечено наличие болевого синдрома различной локализации в 36,2 ± 1,0% случаев. У пациентов, перенесших подобную операцию более 2 лет назад, выявлены достоверное уменьшение умеренно выраженной диареи (с 81,8 ± 8,0% до 25,0 ± 6,0%) и тенденция к стабилизации массы тела. Положительная тенденция в отношении метаболического статуса связана с адаптивными и регенераторными возможностями органов, лимитирующих усвоение, их тенденцией к нормализации функционального и морфологического статуса.

В других лимитирующих пищеварение и нутритивный статус органах (печень, поджелудочная железа, билиарный тракт) выявлен также ряд дисфункциональных сдвигов, ярко выраженный непосредственно после обширной резекции кишечника и сохраняющийся до 1,5–2,0 года с постепенной тенденцией к нормализации. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и правостороннюю гемиколэктомию) в относительно ранние сроки адаптации после операции (до 2 лет) в основном превалировали диффузные изменения печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь встречалась редко (в 4,5% случаев), в более поздние сроки после операции (более 2 лет) имеется выраженная тенденция к увеличению процента случаев желчнокаменной и мочекаменной болезни.

Описанные изменения функций лимитирующих усвоение питательных веществ органов выявлялись также при лабораторных исследованиях (табл. 3).

Сравнивая показатели клинических и биохимических параметров крови, удалось выявить достоверные отличия у лиц с обширной резекцией тонкой кишки менее 4 м и правосторонней гемиколэктомией и лиц с резекцией более 4 м тонкой кишки, свидетельствующие об адаптивных процессах органов пищеварения.

Таблица 3
Клинико-лабораторные параметры у больных в различные периоды после сочетанной резекции кишечника (М ± m)

Показатели	Норма	Сочетанная резекция кишечника			
		Менее 4 м тонкой кишки + ПККЭ (n = 66)		Более 4 м тонкой кишки + ПККЭ (n = 26)	
		Менее 2 лет (n = 22)	Более 2 лет (n = 44)	Менее 2 лет (n = 20)	Более 2 лет (n = 6)
Общий белок, г/л	66,0–87,0	71,5 ± 1,3	70,2 ± 1,3	63,3 ± 2,9	62,9 ± 3,9
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,9	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,7	5,3 ± 0,3	4,7 ± 0,3
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	16,1 ± 1,9	17,6 ± 1,7	16,7 ± 2,1	19,2 ± 5,0
АСТ, Е/л	5,0–31,0	44,5 ± 6,7	27,9 ± 2,6*	36,4 ± 4,2	46,2 ± 7,0
АЛТ, Е/л	5,0–34,0	39,5 ± 8,5	26,0 ± 2,9	12,9 ± 6,5	40,3 ± 8,1**
ЩФ, Е/л	30,0–120,0	129,3 ± 17,7	86,0 ± 9,5***	120,7 ± 10,2	194,5 ± 69,3
ГТП, Е/л	7,0–24,0	70,6 ± 27,6	57,1 ± 10,6	41,1 ± 4,2	41,1 ± 13,0
Амилаза, Е/л	28,0–100,0	86,3 ± 13,2	78,0 ± 1,5	77,7 ± 15,4	114,5 ± 35,9
Холестерин, ммоль/л	1,4–5,2	4,0 ± 0,3	4,4 ± 0,2	3,2 ± 0,2	4,0 ± 0,6
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	140,9 ± 0,7	140,8 ± 0,6	140,0 ± 1,1	139,8 ± 0,6
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,2 ± 0,1	4,30 ± 0,09	3,74 ± 0,20	3,97 ± 0,20
Кальций, ммоль/л	2,2–2,7	2,40 ± 0,06	2,40 ± 0,03	2,18 ± 0,10	2,17 ± 0,10
Железо, мкмоль/л	10,7–32,2	14,0 ± 1,7	17,3 ± 1,6	10,9 ± 1,6	12,7 ± 3,1
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	104,7 ± 1,2	105,9 ± 0,8	102,4 ± 3,3	109,2 ± 1,0
Креатинин, мкмоль/л	58,0–96,0	76,2 ± 3,1	90,9 ± 8,1	93,0 ± 9,0	75,1 ± 2,7
Мочевина, ммоль/л		4,8 ± 0,5	4,2 ± 0,2	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,9
Общеклинические показатели					
Гемоглобин, г/л	12,0–16,0	12,4 ± 4,1	12,3 ± 5,7	12,1 ± 0,3	10,2 ± 6,9
Эритроциты, 10 ⁶ /мм ³	3,9–4,7	3,9 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,1	3,2 ± 0,4 ^Λ
Гематокрит, %	35,0–47,0	37,8 ± 1,5	38,2 ± 1,9	35,4 ± 1,7	31,8 ± 1,7
Лейкоциты, 10 ³ /мм ³	4,0–9,0	5,8 ± 0,4	6,3 ± 0,3	7,6 ± 1,1	5,3 ± 0,9

Примечание: * – p < 0,05 (p = 0,007); ** – p < 0,05 (p = 0,039); *** – p < 0,05 (p = 0,021), ^Λ – p < 0,05 (p = 0,004).

Клинико-биохимические параметры крови были сопоставимы также с интегральными характеристиками, отражающими нутритивный статус, который также с течением времени имел тенденцию к восстановлению или восстанавливался практически полностью. Анализируя данные скрининга нутритивного риска (по шкале NRS-2002), можно заключить, что в срочной нутритивной коррекции в группе с резекцией менее 4 м и правосторонней гемиколэктомией в сроки менее 2 лет после операции нуждался 41 % больных, а в более позднем периоде (свыше 2 лет) – только 7%, что, несомненно, обусловлено адаптационными механизмами пищеварительной системы (рис. 2).

На основании полученных данных и анализа традиционных алгоритмов (рис. 3) лечения SBS-syndrome с кишечной недостаточностью SBS-IF нами были предложены модифицированные схемы, учитывающие степень кишечной недостаточности, ФР (функциональный резерв) лимитирующих усвоение органов. Они включали:

- а) парентеральную коррекцию белково-энергетического гомеостаза с учетом ФР печени (аминостерил-гепа + омегавен + глюкоза 10%), почек (аминостерил-нефро + омегавен + глюкоза 10%); при сохраненном или частично сохраненном ФР печени – смюфкабивен или кабивен;
- б) усилители: омега-3 ЖК, аргинин, глутамин, по показаниям – ЭКД;
- в) в отдаленном периоде при суперкороткой кишке – нутриционная реабилитация по схеме: 1 месяц домашней нутриционной поддержки + 10 дней стационарной нутриционной коррекции вплоть до возможной трансплантации кишечника или других методов хирургической реабилитации;
- г) дополнительное использование фармаконутриентов в структуре алиментации (для коррекции выпавших механизмов обработки рациона: ферменты;

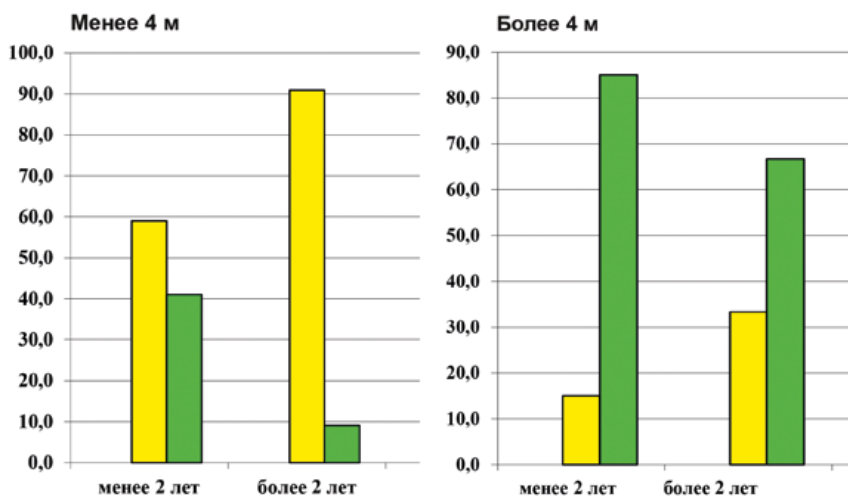


Рисунок 2. Распределение пациентов, в зависимости от необходимости назначения (нуждаемости) нутритивной поддержки, при различных сроках, прошедших после перенесенной сочетанной резекции кишечника (с удалением менее 4 м тонкой кишки + ПККЭ и более 4 м тонкой кишки + ПККЭ).

- 1) В первую очередь при SBS-IF следует восстанавливать жидкостный и электролитный баланс, затем нутриентный [11–13]
- 2) Парентеральный компонент алиментации обязателен. При SBS-IF невозможно полное восполнение через рот и желудочно-кишечный тракт, необходимо использование различных объемов парентерального питания [14–16]. Парентеральное введение целесообразно проводить круглосуточно, однако при этом лимитируется двигательная активность, редуцируется сексуальная жизнь (особенно у больных со стомой)
- 3) Объем и характер инфузионно-нутриционных программ должен определяться с учетом объема и уровня резекции, состояния и функционального резерва органов, лимитирующих усвоение, их адаптивных возможностей (выраженность кишечной недостаточности, гепаторенальной дисфункции, тяжести сопутствующей патологии, тяжести состояния пациента, отклонение от нормативов его гомеостаза), что отражается в алиментационно-волевическом диагнозе [7] и общих рекомендациях

Рисунок 3. Традиционная схема лечения SBS-syndrome.

электролиты; анаболики; стимуляторы всасывания – солевой энтеральный раствор, разработанный в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского и пр.; витамины; желчные кислоты; корректоры микробиоты; сопутствующие препараты);

- д) перспективными оказались также практические подходы для активации регенерации с помощью малых молекул или секрета стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы.

Нами для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма в этих случаях определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении. После комбинированного лечения под прикрытием нутриционной коррекции определен в плазме катепсин L в 69 % случаев соответствовал целевым значениям, в 25 % имел тенденцию к снижению, а в 6 % оставался повышенным. При нормальном или сниженном катепсине L после лечения отмечалась стабилизация НС. Пациенты с повышенным содержанием катепсина L в 86 % случаев имели признаки поражения печени (гепатомегалия, гепатоз, рост АЛТ и АСТ, фиброз, цирроз), в 87 % – сердечно-сосудистой системы (дислипидемия, рост риска сердечно-сосудистых заболеваний), в 22 % – поражения кишечника (мальабсорбция, снижение активности интестинальных ферментов), в 36 % – селезенки (спленомегалия, анемия, тромбоцитопения), причем НР был высокий. По результатам биоимпедансометрии состава тела отмечался рост общей и внеклеточной воды, активной массы тела, фазового угла, что оказывалось прогностически неблагоприятным и свидетельствовало о связи катепсина L с метаболической активностью лизосом с последующим распадом клеточных компонентов и снижением синтеза белка. Катепсин L оказывался прогностическим фактором негативных восстановительных процессов, позволяющим, по-видимому, определять показания к стимуляции внутриклеточной регенерации, в частности, препаратами энтероглокагона-2 (тедуглутид). Целесообразно его применение, так как он способствует восстановлению слизистой кишечника (вор-

син, обеспечивающих всасывание) и участвует в регуляции энергостатуса. Эти данные согласуются с результатами иммуноцитохимических определений локализации eg-клеток как источника биосинтеза энтероглокагона. Гормон способствует усилению глюконеогенеза в печени. При введении людям и грызунам GLP-2 ряд авторов обнаруживали пролиферацию кишечного эпителия, усиление функции кишечника, стимуляцию всасывания (и даже замедление потери костной массы и нейропротекцию), но самое главное – *GLP-2 является гормоном, связывающим рост тканей кишечника и обмен веществ с потреблением питательных веществ*. Глюкагоноподобный пептид 2 (GLP-2) высвобождается в кровообращение после приемов пищи, экспрессируется в коре головного мозга и астроцитах, осуществляет свои биологические ответы через специфические рецепторы GLP-2. GLP-2 происходит из проглюкагона, обработанного прогормон-конвертазой (PC) 1/3, координирует трофический эффект слизистой оболочки, поглощение и усвоение питательных веществ в кишечнике и др. [17, 18]. Из обширной литературы [19–21 и пр.] очевидно, что GLP-2 имеет применение и в лечении синдрома укороченного кишечника (SBS). Пациенты с SBS, лечившиеся GLP-2 в течение 2 лет, демонстрировали улучшение различных показателей, включая улучшенную почечную функцию [15]. В эксперименте у крыс, подвергнутых последовательной поперечной энтеропластике (STEP) для лечения SBS, уровни GLP-2 после приема пищи увеличивались по сравнению с крысами с SBS, которые не были подвергнуты STEP. Увеличивалась и экспрессия рецепторов GLP-2, что свидетельствует о целесообразности применения GLP-2 при STEP [22]. Другие авторы также подтверждают данную позицию [23–25].

В педиатрической практике РФ также успешно применяют хирургическую реабилитацию [26]. Восстановление утраченной части кишки возможно и путем трансплантации [27]. Учитывая опыт зарубежных коллег, комбинация оперативной коррекции с тедуглутидом наиболее эффективна. Однако регенераторные и адаптивные процессы в трансплантате до настоящего времени продолжают изучаться. Кроме того, 3D-печать кишечника, ставшая доступной в ряде клиник мира (например, в Корнеллском университете), позволяет понять, как развиваются клетки под влиянием движения жидкости и пищи, что весьма важно при оценке возможностей препаратов, стимулирующих регенераторные и адаптивные процессы, в частности тедуглутид. Ряд исследователей показали целесообразность применения тедуглутид при химиотерапевтическом или радиационном компоненте лечения рака в комплексной (хирургической плюс консервативной) реабилитации [28, 29]. Введение тедуглутид (аналога GLP-2) до гамма-облучения продемонстрировало защитный эффект у мышей [30, 31]. В стендовых докладах на конгрессе ESPEN (2015) многие исследователи привели результаты исследований, указывающих на ускорение клинико-биохимической адаптации и молекулярной регенерации при применении тедуглутид. Профессор А. Beth с соавт. [32] выявила при сравнении стандартной схемы лечения СКК и схемы с тедуглутидом на основании изучения клинических признаков (стул, тошнота, масса и др.) преимущества использования последней. Аналогичные данные

о наступающем положительном эффекте при применении тедуглутида к 15-й неделе приводят S. Robert с соавт. и ряд других исследователей [33].

Это весьма современный подход к возможностям гормональной регуляции регенераторных и адаптивных процессов. Действительно, по-видимому, перспективны практические подходы, использующие для активации регенерации малые молекулы или секретом стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы. Таким образом, адаптивно-регенеративные аспекты гормональной (энтероглюкагоновой) регуляции функций кишечника после его обширной резекции и искусственная алиментация плотно связаны. Следует отметить, что, несмотря на то что в зонах анастомозов имеют место элементы клеточной регенерации, человек по своей способности к репаративной регенерации значительно уступает другим многоклеточным организмам. «Чем сложнее вид, тем меньше он способен к восстановлению». Среди беспозвоночных гораздо больше видов, способных восстанавливать даже утраченные органы, чем среди позвоночных. Даже ящерицы восстанавливают только кожно-мышечный хвост без регенерации нейронов. Зато саламандры полностью сохраняют способность к регенерации частей тела. Спинной мозг гекконов содержит особый тип стволовых клеток, известных как радиальные глии. В ответ на травму эти клетки продуцируют различные белки и начинают разрастаться. В конечном счете они создают новый спинной мозг. Этот процесс задействован на генетическом уровне, в связи с чем исследователи планируют использовать редактирование гена *CRISPR/Cas9* в целях влияния на регенераторные особенности человека. Ученые полагают, что активность радиальных глий – глиальных клеток с длинными отростками, играющих важную роль в нейрональной миграции, как раз и может быть использована для восстановления тканей и органов человека. Однако восстановление функции утраченного (в том числе резецированного) органа у человека – наиболее трудный и наименее изученный регенераторный процесс, направленный в настоящее время только лишь на максимальную адаптацию оставшейся культы органа к новым условиям жизни. Понятно, что управление функциями всех клеток организма осуществляется интегральной нейроэндокринной системой, объединяющей регуляцию за счет нейромедиаторов и гормонов, которые различаются скоростью ответа на стимулы и его продолжительностью. Наиболее универсальной его формой является внутриклеточная регенерация. В настоящее время, однако, у человека возможна только физиологическая и внутриклеточная регенерация. Элементы клеточной регенерации тем не менее позволяют улучшить состояние организма в период его адаптации к новым анатомическим условиям. В этом плане и создан рассматриваемый препарат, регулирующий организацию внутриклеточной регенерации. В апреле 2008 года в США создан Институт регенеративной медицины. Регенеративная медицина – восстановление пораженной болезнью или поврежденной (травмированной) ткани с помощью активации эндогенных стволовых клеток или с помощью клеточной терапии. Направление признано перспективным, а тедуглутид (аналог GLP-2) рекомендовано использовать (путем подкожного введения в дозе 0,05 мг/кг

в сутки на протяжении в среднем 21,8 недели) для оптимизации адаптивно-регенераторных процессов у пациентов с обширными резекциями кишечника.

При невозможности поддерживать гомеостаз консервативным путем показано прибегать к попытке оперативной коррекции. Применяют STEP, операцию Бианчи, реже – антиперистальтические анастомозы и пр. В последнее время по показаниям используют также трансплантацию кишечника [29]. Разрабатывается также вопрос о трансплантации искусственного органа (на 3D-принтере уже пробовали печатать кишечник).

Заключение

При рассмотрении возможностей пожизненной коррекции нутритивных нарушений вследствие обширных резекций выдвинута позиция: рассматривать эти состояния как критические и соответственно в программы нутриционной реабилитации включать соответствующие компоненты (раннюю ЭКД, глутамин, аргинин, омега-3, химусоподобные составы, фармаконутриенты и др.). В позднем реабилитационном периоде возможно применять тканеинженерные конструкции, хирургические методы реабилитации при СКК (операции Бианчи, трансплантацию кишечника), а также фармаконутриенты – регуляторы регенераторных процессов. На данном этапе целесообразно использовать стимулятор адаптивных процессов и репаративной клеточной регенерации тедуглутид (аналог энтероглюкагона 2), способствующий росту ворсин кишечника и клеточной регенерации. В будущем для трансплантации могут быть применены и замещающие тканеинженерные конструкции и, наконец, регулируемая органная регенерация, запускаемая особым образом персонализированно фармакологически «настроенными» нейрорегуляторными процессами, как это осуществляется у ряда особей в живой природе.

До настоящего времени для выбора оптимального алгоритма целесообразно пользоваться диагностическими тестами АВД как наиболее полно отражающими метаболические расстройства после обширных резекций кишечника различного уровня и объема. Алгоритм индивидуальной программы нутритивной коррекции необходимо выбирать, опираясь на степень кишечной недостаточности, тяжесть состояния и ФР организма, АВД с включением тедуглутида в показанных случаях в программу оптимизированной нутриционной терапии. Дорожная карта пациентов с суперкороткой кишкой должна включать многопрофильный стационар с отделением нутрициологии в нем.

Выводы

1. После тонко-толстокишечной резекции имеет место относительно длительный процесс ее структурно-функциональной адаптации. *Структурная адаптация* затрагивает все слои стенки кишки и подразумевает пролиферацию клеток в составе крипт, увеличение высоты ворсинок, соотношения длины крипт к длине ворсинок, площади всасывающей поверхности и массы слизистой оболочки, а также увеличение диаметра просвета и утолщение стенок кишки. Также проявляются внутриклеточные адаптивно-регенераторные возможности, опирающиеся на лизосомальные механизмы.

Роль тканевых молекулярных патогенов в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени

О. П. Дуданова¹, М. Э. Шубина¹, А. С. Родина¹, И. В. Курбатова², Л. В. Топчиева²

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

²Лаборатория генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка патогенетической, диагностической и клинической роли тканевых молекулярных патогенов – фрагментов цитокератина-18 в развитии острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) при декомпенсированном алкогольном циррозе печени (АЦП).

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов АЦП: 30 – без признаков ОХПН и 50 – с признаками ОХПН, а также 36 здоровых лиц. Определены печеночные функциональные тесты, маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (Biotech, Швеция) иммуноферментным методом, рассчитывались индексы ОХПН с использованием онлайн-калькулятора (www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf).

Результаты. При ОХПН выявлялся высокий уровень ФЦК-18 – $1505,4 \pm 446,9$ Ед/л, более чем в 20 раз превышающий таковой у здоровых лиц – $71,5 \pm 19,6$ Ед/л ($p < 0,05$) и в три раза превышающий уровень ФЦК-18 у пациентов АЦП без ОХПН – $489,4 \pm 490,2$ Ед/л. У пациентов с ОХПН, по сравнению с пациентами без ОХПН, достоверно выше были уровни аминотрансфераз, билирубина, креатинина, МНО, ниже уровень альбумина. Уровень ФЦК-18 прямо коррелировал с активностью АЛТ – $r = 0,61$ ($p < 0,05$), АСТ – $r = 0,68$ ($p < 0,05$), с уровнем билирубина – $r = 0,41$ ($p < 0,05$) и индексом ОХПН – $r = 0,48$ ($p < 0,05$) и обратно коррелировал с уровнем альбумина $r = -0,51$ ($p < 0,05$).

Заключение. Апоптоз гепатоцитов и освобождаемые при нем тканевые молекулярные патогены – фрагменты цитокератина-18 – играют роль в развитии острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период 2017–2021 годов – проект «Высокие биомедицинские технологии здоровьесбережения населения в арктической и субарктической зонах», проекта «Разработка метода диагностики алкогольной болезни печени с использованием биомаркеров фиброза, апоптоза и иммунного воспаления» № 12467ГУ/2017 от 02.04.2018 и в рамках государственного задания по теме № 0218–2019–0077 на научном оборудовании центра коллективного пользования ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Role of tissue molecular pathogens in development of acute chronic liver failure in alcoholic liver cirrhosis

O. P. Dudanova¹, M. E. Shubina¹, A. S. Rodina¹, I. V. Kurbatova², L. V. Topchieva²

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

²Institute of Biology – a subdivision of the Federal Research Centre 'Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences', Petrozavodsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to assess the pathogenetic, diagnostic and clinical role of tissue molecular pathogens – fragments of cytokeratin-18 in the development of acute chronic liver failure (ACLF) in decompensated alcoholic liver cirrhosis (ALC).

Materials and methods. 80 patients with ALC were examined: 30 without signs of ACLF and 50 with signs of ACLF and 36 healthy individuals. Hepatic functional tests were determined, a marker of hepatocyte apoptosis – fragments of cytokeratin-18 (FCK-18) (Biotech, Sweden) by the enzyme immunoassay, ACLF scores were calculated using an on-line calculator at www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf.

Results. With ACLF, a high level of FCK-18 was detected – 1505.4 ± 446.9 U/L, more than 20 times higher than that in healthy individuals – 71.5 ± 19.6 U/L ($p < 0.05$) and three times higher than the level of FCK-18 in patients with ALC without ACLF – 489.4 ± 490.2 U/L. The levels of aminotransferases, bilirubin, creatinine, INR were significantly higher in patients with ACLF compared with patients without ACLF, and the level of albumin was lower. FCK-18 level directly correlated with ALT – $r = 0.61$ ($p < 0.05$), AST – $r = 0.68$ ($p < 0.05$), with bilirubin level – $r = 0.41$ ($p < 0.05$) and the ACLF score – $r = 0.48$ ($p < 0.05$) and inversely correlated with the albumin level $r = -0.51$ ($p < 0.05$).

Conclusion. Apoptosis of hepatocytes and tissue molecular pathogens released during it – fragments of cytokeratin-18 – play a role in the development of acute chronic liver failure in decompensated alcoholic liver cirrhosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The work was carried out within the framework of the development program of the flagship university of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'Petrozavodsk State University' for the period 2017–2021 – the project 'High biomedical technologies of health preservation of the population in the Arctic and subarctic zones', the project 'Development of a method for diagnosing alcoholic liver disease using biomarkers of fibrosis, apoptosis and immune inflammation' No. 12467GU / 2017 dated 02.04.2018 and within the framework of the state assignment on the topic No. 0218–2019–0077 on the scientific equipment of the centre for collective use of the Federal State Budgetary Scientific Institution of the Federal Research Centre 'Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences'.

Острая хроническая печеночная недостаточность (ОХПН) – синдром, развивающийся при острой декомпенсации цирроза печени, сопровождающийся полиорганной недостаточностью и высоким уровнем ближайшей летальности, превышающей 15% за 4-недельный срок. Патологические механизмы развития ОХПН, этиологическую структуру, преципитирующие факторы, особенности клинического течения описали исследователи Европейской ассоциации по изучению печени на основании наблюдения за более 1300 пациентами с острой декомпенсацией ЦП, а также они разработали шкалу тяжести и прогноза летальности при ОХПН [1]. ОХПН возникает у 30–40% пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ЦП и в зависимости от тяжести ОХПН уровень летальности возрастает от 22% при ОХПН-1 до 78% при ОХПН-3 [1]. Диагностика ОХПН представляет определенные трудности, так как традиционные клинико-лабораторные показатели обладают низкой чувствительностью в распознавании основных патогенетических механизмов развития ОХПН, к которым относятся печеночно-клеточное и системное воспаление и иммунная дисфункция. Развитие ОХПН начинается с действия какого-либо триггерного фактора, которое инициирует всплеск хронического воспаления, типичного для цирроза печени с портальной гипертензией и микробной кишечной транслокацией. Чаще всего, по данным европейского исследования CANONIC, в качестве триггерного события выступают бактериальная инфекция и тяжелая алкоголизация [1]. В результате у пациентов ЦП с портальной гипертензией, микробной транслокацией, хроническим воспалительным статусом, гиперцитокинемией, циркуляторной дисфункцией происходит дополнительная активация клеток врожденного иммунитета, развивается цитокиновый шторм, на макроциркуляторную дисфункцию наслаивается микроциркуляторная недостаточность и прогрессирует полиорганная недостаточность [2, 3]. Роль цитокинового шторма, особенно таких цитокинов, как TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, сосудистого эндотелиального фактора в формировании ОХПН хорошо изучена и освещена в литературе [4, 5]. Менее ясна роль печеночно-клеточных патогенов в развитии ОХПН, так как традиционные маркеры гепатоцитарного повреждения имеют низкую диагностическую значимость, а другие маркеры клеточной гибели малодоступны в клинической практике. Аминотрансферазы при сформировавшемся ЦП достоверно не отражают выраженность печеночно-клеточной гибели по ряду причин. Во-первых, при алкогольном поражении печени низкий уровень АЛТ обусловлен нарушенным синтезом данного фермента из-за дефицита витамина B₆, характерного для хронической алкоголизации [6]. Другой фермент АСТ освобождается при глубоком митохондриальном повреждении гепатоцитов, а в цитоплазме гепатоцитов его уровень ниже, чем в митохондриях. Кроме того, гибель печеночных клеток может происходить другими путями – посредством апоптоза, некроптоза и пироптоза. Мнения исследователей в отношении роли

различных механизмов печеночно-клеточной гибели в развитии ОХПН неоднозначны. Пироптоз и некроз считаются более иммуногенными способами гибели клеток, чем апоптоз, так как при них происходит повреждение мембран и выход в межклеточное пространство и в кровотоки внутриклеточных белков, нуклеиновых кислот, которые выступают в качестве DAMP-структур, активирующих Toll- и NOD-рецепторы иммунных клеток. В то же время известна высокая регенеративная способность печени, и в ответ на гибель печеночных клеток происходит активная пролиферация молодых овальных прогениторных клеток, которые в условиях воспалительного окружения и недостаточного кровотока гибнут посредством апоптоза, так как они, в отличие от зрелых клеток, в большей степени подвержены данному процессу [7]. Апоптотические тельца фагоцитируются купферовскими клетками, при этом происходит их активация и экспрессия генов провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, ответственных за развитие воспаления. При высоком уровне апоптоза возможно развитие не только локального печеночного, но и системного воспаления, поэтому проблема влияния апоптоза печеночных клеток на развитие ОХПН является актуальной как для диагностики, так и разработки новых видов таргетной терапии.

Целью исследования явилась оценка роли тканевых молекулярных патогенов – фрагментов цитокератина-18, освобождаемых во время апоптоза гепатоцитов, в развитии острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) при декомпенсированном алкогольном циррозе печени (АЦП).

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов АЦП: 30 – без признаков ОХПН и 50 – с признаками ОХПН; пациенты были сопоставимы по гендерному составу – мужчин – 60,0% в обеих группах, возраст пациентов – $58,2 \pm 11,3$ года в первой группе и $59,6 \pm 9,8$ года – во второй. Диагноз АЦП устанавливался на основании общепризнанных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Исключались пациенты с вирусной, метаболической (неалкогольная жировая болезнь печени), аутоиммунной этиологией поражения печени, а также пациенты с явными очагами бактериальной инфекции. Число отказов органов (total number failures), индекс органной недостаточности (organ failure score), степень ОХПН (ACLF grade), индекс ОХПН (ACLF score) рассчитывались с помощью онлайн-калькулятора на веб-сайте Европейского фонда изучения хронической печеночной недостаточности (EF-CLIF) www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx. Поражения органов определялись по методу Моро и соавт. [1]: почечная недостаточность диагностировалась при уровне креатинина ≥ 2 мг/дл (177,0 мкмоль/л), церебральная недостаточность – при наличии признаков печеночной энцефалопатии III–IV по классификации West-Haven; печеночная недостаточность – при уровне билируби-

на ≥ 12 мг/дл (204 мкмоль/л); недостаточность системы коагуляции – при международном нормализованном отношении (МНО) $\geq 2,5$; недостаточность кровообращения – при гемодинамической нестабильности и применении вазопрессоров; легочная недостаточность – при отношении периферической капиллярной насыщенности крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода ≤ 214 . Апоптоз гепатоцитов оценивали по уровню фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18), который определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем (Biotech, Швеция) на аппарате.

Контрольную группу составили 36 здоровых лиц в возрасте $50,5 \pm 9,8$ года, мужчин – 20 (57,5%), женщин – 16 (45,0%), уровень ФЦК-18 у них составил $71,5 \pm 19,6$ Ед/л. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics, США). При сравнении групп использовался тест Манна – Уитни, значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

У пациентов с признаками ОХПН отмечался более чем в 20 раз увеличенный уровень ФЦК-18 по сравнению со здоровыми лицами (см. табл.). У пациентов с простой декомпенсацией ЦП без ОХПН данный показатель также был значительно увеличен по сравнению со здоровыми лицами, но был достоверно ниже, чем у пациентов с ОХПН. Рост аминотрансфераз при ЦП с ОХПН был менее значительный по сравнению с референтной нормой: АЛТ увеличивалась в 2,6 и АСТ – почти в 5,0 раза, а при ЦП без ОХПН АЛТ возрастала в 1,7 и АСТ – в 2,2 раза. Уровень АЛТ и АСТ был достоверно выше у пациентов с ОХПН по сравнению с таковыми без ОХПН. У пациентов с признаками ОХПН достоверно выше были показатели уровня билирубина, креатинина, МНО, лейкоцитов и СРП и ниже концентрация альбумина (см. табл.). Среднее число органных отказов составило $2,5 \pm 1,2$, чаще всего определялась печеночная недостаточность – у 26 (52,0%) пациентов в сочетании с коагуляционной (46,0%) и (или) церебральной и почечная недостаточность – у 19 (38,0%). У пациентов без ОХПН определялась только печеночная недостаточность – у 4 (13,3%) пациентов. Уровень ФЦК-18 позитивно коррелировал с активностью АЛТ – $r = 0,61$ ($p < 0,05$), АСТ – $r = 0,68$ ($p < 0,05$), с уровнем билирубина – $r = 0,41$ ($p < 0,05$) и индексом ОХПН – $r = 0,48$ ($p < 0,05$) и обратно коррелировал с уровнем альбумина – $r = -0,51$ ($p < 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Нами была выявлена патогенетическая и клинико-диагностическая роль тканевых печеночных антигенов посредством определения маркеров некроза и апоптоза печеночных клеток в развитии ОХПН при декомпенсированном алкогольном циррозе печени. При этом общепринятые маркеры гепатоцитарного некроза, к которым относятся аминотрансферазы, были незначительно увеличены при простой декомпенсации АЦП и достоверно

Таблица
Лабораторные показатели у пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени без ОХПН и с наличием ОХПН (М \pm т)

Показатели	Пациенты без ОХПН, n = 30	Пауиннты с ОХПН, n = 50	Здоровые доноры, n = 36
АЛТ, Ед/л	68,9 \pm 32,4*	102,75 \pm 56,3* [#]	21,3 \pm 7,2
АСТ, Ед/л	86,5 \pm 40,3*	193,5 \pm 102,6* [#]	17,9 \pm 5,8
ФЦК-18, Ед/л	489,4 \pm 490,2*	1505,4 \pm 446,9* [#]	71,5 \pm 19,6
Билирубин общий, мкмоль/л	138,4 \pm 50,8*	254,7 \pm 91,8* [#]	14,3 \pm 2,9
Альбумин, г/л	31,2 \pm 4,1*	23,8 \pm 3,9* [#]	44,0 \pm 2,2
МНО	1,6 \pm 0,4	2,3 \pm 0,7 [#]	–
Креатинин, мкмоль/л	91,9 \pm 7,3*	167,5 \pm 51,6* [#]	72,5 \pm 15,9
Лейкоциты	7,9 \pm 3,1*	12,5 \pm 3,8* [#]	5,9 \pm 0,9
СРП, мг/л	21,6 \pm 19,8*	56,9 \pm 21,2* [#]	1,4 \pm 1,1
Число отказов	0,23 \pm 0,4	2,5 \pm 1,2 [#]	0
Индекс органной недостаточности	7,0 \pm 0,6	11,1 \pm 0,9 [#]	0
Степень ОХПН	0	1,9 \pm 0,8	0
Индекс ОХПН	–	57,9 \pm 4,8	0

Примечание: * – разница достоверна с контрольной группой здоровых лиц; [#] – разница достоверна с пациентами без ОХПН.

более высоким их уровень был при наличии ОХПН. Нами обнаружен многократный рост уровня ФЦК-18 у обследованных пациентов, более значительный, чем подъем маркеров некроза аминотрансфераз. Особенно высокий уровень гепатоцитарного апоптоза мы обнаружили у пациентов с признаками ОХПН. Мнения исследователей о влиянии апоптоза на ОХПН расходятся. Так, S. MacDonald *et al.* (2018) обнаружили при циррозе печени с ОХПН более выраженный рост маркера некроза печеночных клеток – целого нерасщепленного цитокератина-18 и менее выраженный рост маркера апоптоза – расщепленного цитокератина-18 [8]. Другие исследователи нашли равноценную роль обоих типов цитокератина в качестве прогностических маркеров ОХПН у пациентов ЦП вирусной В-этиологии [9, 10]. Признается роль некроптоза в развитии ОХПН, при котором происходит литическая гибель клетки с повреждением целостности мембраны [11, 12]. Другие исследователи, напротив, отводят преимущественную патофизиологическую роль в развитии ОХПН апоптозу печеночных клеток [13]. В последнее время обсуждается роль нового вида гибели печеночных клеток – пироптоза в развитии печеночной недостаточности [14]. Это вид программируемой некротической гибели клетки, при котором активируется каспаза-1, нарушается целостность мембраны, секретируется ИЛ-1 β и ИЛ-18,

ответственные за развитие воспаления. Некроз, некроптоз и пироптоз являются более иммуногенными типами печеночно-клеточной смерти, чем апоптоз. Нами использовались аминотрансферазы в качестве маркеров некроза, которые имеют ограниченную диагностическую значимость при алкогольном циррозе печени из-за нарушенного синтеза этих ферментов под влиянием алкоголя, особенно это касается АЛТ, поэтому мы не нашли большой зависимости развития ОХПН от данных показателей. Напротив, ФЦК-18 были многократно повышены при ЦП с ОХПН и достоверно коррелировали с аминотрансферазами, уровнем альбумина и индексом ОХПН, что подтверждало роль апоптоза в развитии ОХПН у обследованных нами пациентов.

Заключение

ФЦК-18, образующиеся во время апоптоза печеночных клеток, при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени в десятки раз превышали референтный уровень у здоровых лиц и продолжали достоверно увеличиваться при появлении признаков ОХПН, коррелируя с показателями печеночной дисфункции, индексом органной недостаточности и индексом ОХПН. Это подтверждало роль апоптоза гепатоцитов и освобождаемых при нем фрагментов цитокератина-18 в развитии грозного осложнения алкогольного цирроза печени – острой хронической печеночной недостаточности.

Список литературы / References

- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot Th., Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S Trebicka J, Bernardi M Arroyo V., CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016; 64 (4): 1249–1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>

- Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatal Int*. 2018; 12 (Suppl 1): 24–33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x.
- Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Blood Purif*. 2009; 28 (4): 331–41. DOI: 10.1159/000232940.
- Родина А. С., Шубина М. Э., Курбатова И. В., Дуданова О. П. Роль бактериальной инфекции в развитии острой печеночной недостаточности у больных с декомпенсированным алкогольным циррозом печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 202; 171 (3): 302–306. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-3.
- Rodina A. S., Shubina M. E., Kurbatova I. V., Dudanova O. P. The role of bacterial infection in the development of acute liver failure in patients with decompensated alcoholic cirrhosis of the liver. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 202; 171 (3): 302–306. DOI: 10.47056 / 0365-9615-2021-171-3.
- RE Vanderlinde. Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease *Ann Clin Lab Sci*. 1986; 16 (2): 79–93.
- Chen Y. F., Tseng Ch. Y., Wang H. W., Kuo H. C., Yang V. W., Lee O. K. Rapid Generation of Mature Hepatocyte-Like Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells by an Efficient Three-Step Protocol. *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (4). P. 1193–1203.
- Macdonald S, Andreola F, Bachtiger P, Amaras A, Pavesi M, Mookerjee R, Zheng YB, Gronbaek H, Gerbes AL, Sola E, Caraceni P, Moreau R, Gines P, Arroyo V, and Jalan R. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. 2018; 67 (3): 989–1002. DOI: 10.1002/hep.29581.
- Cao Zh, Li F, Xiang X, Liu K, Liu Y, Tang W, Lin L, Guo Q, Bao Sh, Xie Q, Wang H. Circulating cell death biomarker: good candidates of prognostic indicator for patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *Sci Rep*. 2015; 5: 14240. DOI: 10.1038/srep14240.
- Zheng S-J, Liu Sh, Liu M, McCrae MA, Li J-F, Han Y-P, Xu Ch-H, Ren F, Chen Y, Duan Zh-P. Prognostic value of M30/M65 for outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (9): 2403–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2403.
- Bai L, Kong M, Duan Zh, Liu Sh, Zheng S, Chen Y. M2-like macrophages exert hepatoprotection in acute-on-chronic liver failure through inhibiting necroptosis-S100A9-necroinflammation axis. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (1): 93. DOI: 10.1038/s41419-020-03378-w.
- Chen L, Cao Zh, Yan L, Ding Y, Shen X, Liu K, Xiang X, Xie Q, Zhu Ch, Bao Sh, Wang H. Circulating Receptor-Interacting Protein Kinase 3 Are Increased in HBV Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Are Associated With Clinical Outcome *Front Physiol*. 2020; 11: 526. DOI: 10.3389/fphys.2020.00526. eCollection 2020.
- Adebayo D, Morabito V, Andreola F, Pieri G, Luong T-V, Dhillon A, Mookerjee R, Jalan R. Mechanism of cell death in acute-on-chronic liver failure: a clinicopathologic-biomarker study. *Liver Int*. 2015; 35 (12): 2564–74. DOI: 10.1111/liv.12850.
- Wu J, Su Lin S, Wan B, Velani B, Zhu Y. Pyroptosis in Liver Disease: New Insights into Disease Mechanisms. *Aging Dis*. 2019; 10 (5): 1094–1108. DOI: 10.14336/AD.2019.0116.

Статья поступила / Received 12.10.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.11.2021
Принята в печать / Accepted 08.11.2021

Сведения об авторах

- Дуданова Ольга Петровна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены¹. E-mail: odudanova@gmail.com. Scopus ID: 6603343207. ORCID: 0000-0003-2613-5694
- Шубина Марина Эдуардовна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены¹. E-mail: isu@gmail.com
- Родина Алиса Сергеевна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены¹. E-mail: alisarodina2015@yandex.ru
- Курбатова Ирина Валерьевна**, к.б.н., с.н.с.¹. E-mail: irina7m@yandex.ru. Scopus ID: 6603406315. ORCID: 0000-0001-7620-7065
- Топчиева Людмила Владимировна**, к.б.н., в.н.с.¹. E-mail: topchieva67@mail.ru. Scopus ID: 15137309400. ORCID: 0000-0001-8697-2086

¹ Медицинский институт ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

² Лаборатория генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск

Автор для переписки: Дуданова Ольга Петровна. E-mail: odudanova@gmail.com

Для цитирования: Дуданова О. П., Шубина М. Э., Родина А. С., Курбатова И. В., Топчиева Л. В. Роль тканевых молекулярных патогенов в развитии острой хронической печеночной недостаточности при алкогольном циррозе печени. *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-19-22>

About authors

- Dudanova Olga P.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute¹. E-mail: odudanova@gmail.com. Scopus ID: 6603343207, ORCID: 0000-0003-2613-5694
- Shubina Marina E.**, PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute¹. E-mail: isu@gmail.com
- Rodina Alisa S.**, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute¹. E-mail: alisarodina2015@yandex.ru
- Kurbatova Irina V.**, PhD Bio Sci, senior researcher of Laboratory for Genetics². E-mail: irina7m@yandex.ru. Scopus ID: 6603406315. ORCID: 0000-0001-7620-7065
- Topchieva Ludmila V.**, PhD Bio Sci, leading researcher of Laboratory for Genetics². Scopus ID: 15137309400. ORCID: 0000-0001-8697-2086

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² Institute of Biology – a subdivision of the Federal Research Centre 'Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences', Petrozavodsk, Russia

Corresponding author: Dudanova Olga P. E-mail: odudanova@gmail.com

For citation: Dudanova O. P., Shubina M. E., Rodina A. S., Kurbatova I. V., Topchieva L. V. Role of tissue molecular pathogens in development of acute chronic liver failure in alcoholic liver cirrhosis. *Medical Alphabet*. 2021; (35): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-19-22>



Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса?

О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. А. Гавриленко

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

РЕЗЮМЕ

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК) представляет собой отдельный фенотип заболевания, при котором возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК, находится в прямой хронологической связи с эпизодом острой кишечной инфекции. Длительное время ПИ-СРК рассматривался как исход паразитарной, протозойной или бактериальной инфекции. По мере глобального распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала очевидной тенденция к росту числа новых случаев СРК в популяции, что наводит на мысль о ренессансе проблемы ПИ-СРК и заставляет клиницистов по-новому взглянуть на нее. В настоящей публикации обобщены и представлены современные сведения о возможных механизмах развития ПИ-СРК, в том числе у лиц, перенесших COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональные гастроинтестинальные расстройства, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, COVID-19, модуляция микробиоты, повышенная кишечная проницаемость, метаболизм нейротрансмиттеров

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time?

O. V. Gaus, M. A. Livzan, D. A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) is a distinct phenotype of the disease. The occurrence of gastrointestinal symptoms in PI-IBS is in direct chronological connection with an episode of acute intestinal infection. Previously the problem was considered as the outcome of parasitic, protozoal or bacterial infection. The global spread of a novel coronavirus infection (COVID-19) and increase in the number of new cases of IBS in the population suggests a renaissance of PI-IBS and makes us look at this problem again. This article summarizes and presents modern information on the possible mechanisms of development of PI-IBS, including in persons who have undergone COVID-19.

KEY WORDS: functional gastrointestinal disorders, post-infectious irritable bowel syndrome, acute intestinal infection, COVID-19, microbiota modulation, increased intestinal permeability, neurotransmitter metabolism

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных гастроинтестинальных расстройств, которым, по разным оценкам, страдают от 9 до 23% взрослых людей в популяции [1]. Известно, что СРК оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, а также является тяжелым экономическим бременем для систем здравоохранения многих стран мира [2, 3]. С целью повышения эффективности терапии и оптимизации существующих подходов к курации были предприняты попытки выделения различных фенотипов заболевания, в частности постинфекционного варианта. Под термином «постинфекционный синдром раздраженного кишечника» (ПИ-СРК) понимается возникновение гастроинтестинальных симптомов, соответствующих диагностическим критериям СРК и находящихся в прямой хронологической связи с эпизодом острой кишечной инфекции (ОКИ) [4].

Впервые феномен стойкого сохранения гастроинтестинальных симптомов у лиц, перенесших дизентерию, был описан в 1962 году [5]. В последующем было показано, что почти треть пациентов с СРК отмечают появление первых симптомов заболевания после ОКИ, а распространенность ПИ-СРК в различных географических регионах колеблется в диапазоне от 5 до 32% [5, 6]. Опубликованный в 2017 году метаанализ, обобщивший данные крупных

эпидемиологических исследований последних лет, продемонстрировал, что частота возникновения новых случаев СРК через 12 месяцев после эпизода ОКИ составляет 10,1% (95% ДИ: 7,2–14,1). При этом вероятность формирования СРК выше после перенесенной паразитарной инвазии или инфекции, вызванной простейшими (49,0%), чем в исходе бактериального гастроэнтерита (13,8%) [7]. Характерной клинической особенностью ПИ-СРК является преобладание диарейного (40%) или смешанного (46%) варианта нарушения моторики, на долю варианта с преобладанием запоров приходится порядка 15% случаев [7].

Независимыми факторами риска развития ПИ-СРК являются молодой возраст и женский пол [8, 9]. Важно отметить, что гастроэнтерит, перенесенный в детстве, может приводить к развитию ПИ-СРК даже спустя многие годы, что продемонстрировано в проспективном исследовании С. Cremon *et al.*, под наблюдением которых находились 1811 детей, пострадавших от вспышки сальмонеллеза в 1994 году. При контрольном обследовании через 16 лет в данной когорте лиц статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, диагностировался СРК, распространенность заболевания составила 35,3 и 20,5% в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,008$) [10].

В качестве еще одного фактора, способствующего развитию ПИ-СРК, рассматривается наличие тревожно-де-

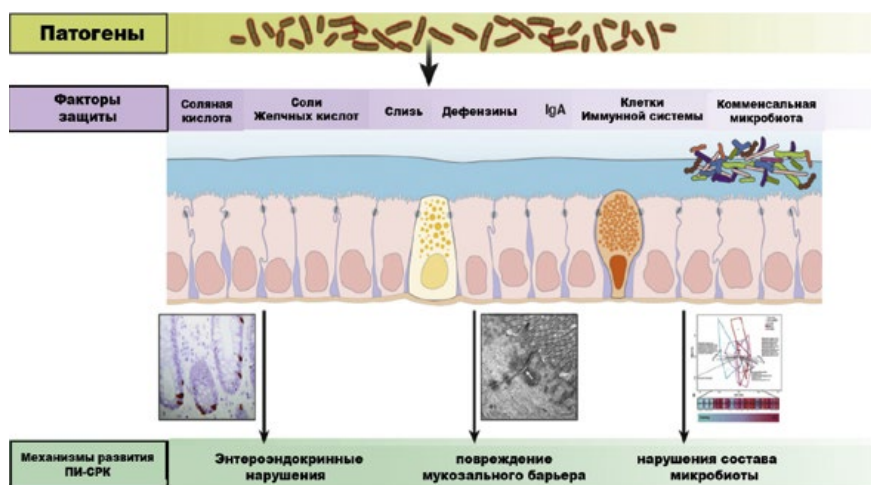


Рисунок 1. Ключевые механизмы развития ПИИ-СРК [25].

прессивных расстройств в анамнезе. Так, Н. L. Nielsen на когорте из 268 пациентов продемонстрировал, что те, у кого в исходе *Campylobacter*-ассоциированного гастроэнтерита формировался ПИИ-СРК, в 2,3 раза чаще имели проявления депрессии и в 2,0 раза чаще – признаки тревоги [11]. В работе А. Ruigómez *et al.* показано, что, наряду с повышенным уровнем тревоги и депрессии, риск ПИИ-СРК увеличивается у лиц с нарушениями сна и перенесенными ранее психотравмирующими событиями [12]. Примечательно, что особенности клинического течения самой ОКИ также могут предопределять высокую вероятность дебюта ПИИ-СРК в последующем. В целом ряде клинических исследований установлено, что абдоминальная боль, диарея более 7 дней, а также наличие примеси крови в кале достоверно повышают риск развития ПИИ-СРК [8, 13, 14]. Дискутабельным остается вопрос, касающийся приема антибактериальных препаратов, используемых для лечения ОКИ, которые, как известно, имеют много побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Действительно, в отдельных работах применение антибиотиков было ассоциировано с ПИИ-СРК, однако в данном случае речь шла об использовании абсорбируемых антибактериальных препаратов с системным действием [15–19].

Выделение ПИИ-СРК в отдельный фенотип заболевания ознаменовало начало эры пробиотиков в терапии СРК и появление целого ряда исследований, демонстрирующих высокую эффективность применения пробиотических компонентов как с целью профилактики формирования ПИИ-СРК у лиц с ОКИ, так и уменьшения выраженности симптомов у пациентов с уже имеющимся заболеванием [20, 21].

Текущая ситуация с глобальным распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставила медицинское сообщество по-новому взглянуть на проблему ПИИ-СРК.

Интернет-опрос населения, проведенный с мая по июнь 2020 года, в котором приняли участие 2704 человека из 33 стран, показал, что уже через 3 месяца от начала пандемии порядка 5 % респондентов отметили появление гастроинтестинальных симптомов, удовлетворяющих диагностическим критериям СРК. Более того, об ухудшении эмоционального и физического самочувствия сообщили 11 % респондентов с уже установленным ранее диагнозом СРК [22].

Известно, что эпителий кишечника является входными воротами для инфекции COVID-19 и участвует в проникновении вируса в организм посредством связывания S-протеина *SARS-CoV-2* с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту второго типа (АПФ-2) на поверхности эпителиальных клеток тонкой и толстой кишки [23]. Длительную персистенцию *SARS-CoV-2* в кишечнике подтверждает факт обнаружения вирусной РНК в образцах кала у большей части пациентов с COVID-19 даже после исчезновения респираторных симптомов и получения отрицательного результата ПЦР-тестирования мазка из рото- или носоглотки [24]. С учетом непосредственного вовлечения в патологический

процесс органов пищеварительного тракта особо острой стала проблема долгосрочных эффектов вируса *SARS-CoV-2* на их состояние и функционирование. Действительно, по мере распространения COVID-19 многие клиницисты столкнулись с ростом числа новых случаев СРК у лиц, перенесших инфекцию, и накопленные в настоящее время данные позволяют с уверенностью говорить о существовании нового поствирусного варианта заболевания.

Остановимся более подробно на патогенезе ПИИ-СРК, в том числе ассоциированного с COVID-19. Учитывая тот факт, что ПИИ-СРК представляет собой отдельный фенотип заболевания, неустанно предпринимаются попытки выяснить, существуют ли для него какие-то уникальные патофизиологические механизмы. В качестве таковых рассматриваются модуляция кишечной микробиоты, повышение кишечной проницаемости и аномальный метаболизм нейротрансмиттеров (рис. 1) [25].

Как известно, кишечная микробиота оказывает целый спектр благоприятных эффектов, в том числе обеспечивает организму хозяина иммунологическую защиту от неблагоприятного воздействия внешней среды посредством регуляции иммунных реакций [26]. Доказано, что микробиота кишечника путем повышения цитотоксичности естественных клеток-киллеров и фагоцитоза макрофагов, а также взаимодействия с Т-хелперами, дендритными и плазматическими клетками играет жизненно важную роль в формировании как врожденного, так и адаптивного иммунитета [27].

У взрослого человека состав кишечной микробиоты разнообразен и относительно стабилен на протяжении многих десятилетий, однако на его формирование оказывает влияние целый спектр факторов, в том числе метод родоразрешения, вид вскармливания, особенности диеты, прием лекарственных препаратов и т. д. [28]. Установлено, что, с одной стороны, изменение видового состава микробиоты повышает восприимчивость к развитию ОКИ, а с другой – сама кишечная инфекция в последующем может оказывать стойкое негативное воздействие

на состояние микробиома [26]. При этом в подавляющем большинстве случаев после эпизода ОКИ микробиота способна восстанавливать свой качественный и (или) количественный состав в течение нескольких месяцев, но этого не наблюдается у тех, у кого впоследствии развивается ПИ-СРК [29]. К примеру, показано, что у лиц с преобладанием бактерий типа *Clostridiales* в составе кишечной микробиоты чаще наблюдается состояние эубиоза после ОКИ, тогда как доминирование представителей сообщества *Bacteroidetes* будет способствовать сохранению стойкого дисбиоза, который в свою очередь, может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, активации иммунной системы, нарушению состава желчных кислот и еще более усугубить дисбиотические нарушения (рис. 2) [4].

Микробиота кишечника у пациентов с ПИ-СРК схожа с таковой при неинфекционном варианте СРК с преобладанием диареи, для которого характерно истощение видового состава, уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium* на фоне увеличения представительства метан-продуцирующих *Methanobacteriales*, *Proteobacteria*, *Veillonella* и *Firmicutes* [30, 31]. Среди пациентов с COVID-19 описана аналогичная картина дисбиоза с увеличением относительной численности условно патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Bacteroides nordii*, *Actinomyces viscosus*, *Clostridium hathewayi*), уменьшением представителей комменсальной микробиоты, бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus obeum*), а также снижение бактериального разнообразия [32]. Дисбиотические нарушения способствуют хронизации воспаления в слизистой оболочке кишечника, повышению кишечной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот, что в свою очередь, приводит к изменению кишечной моторики, развитию висцеральной гиперчувствительности, а следовательно, к появлению гастроинтестинальных симптомов, типичных для СРК [33].

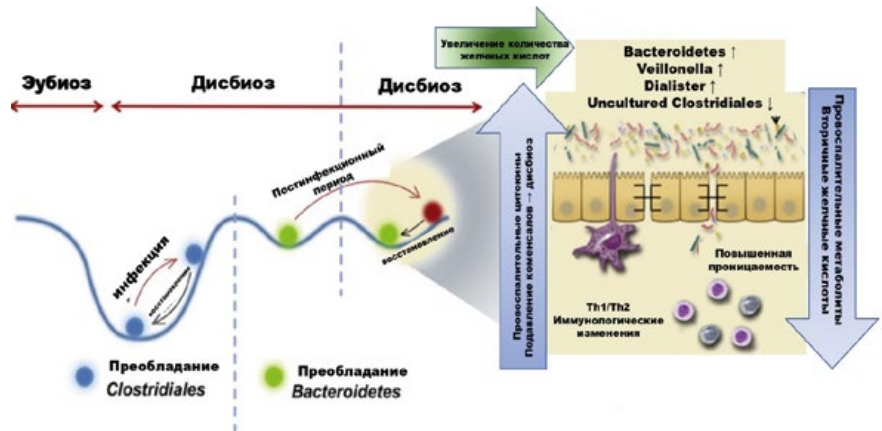


Рисунок 2. Предполагаемая роль состава микробиоты в развитии ПИ-СРК [4].

Хорошо известно, что мукозальный кишечный барьер является своеобразной динамической системой, поддерживающей гомеостаз организма, целостность которого также нарушается при ПИ-СРК, что впервые было показано J. K. Marshall *et al.* при помощи двойного сахарного теста [34]. Повышение кишечной проницаемости, в свою очередь, приводит к чрезмерной антигенной стимуляции с последующей активацией иммунной системы в кишечной стенке, усиливающей выраженность воспаления и висцеральной гиперчувствительности [35]. Формированию висцеральной гиперчувствительности при ПИ-СРК способствует также увеличение экспрессии рецепторов, активируемых протеазой (PAR-2), в слизистой оболочке толстой кишки и количества тучных клеток вокруг нервных волокон энтеральной нервной системы [36, 37]. Показано, что плотность инфильтрата, состоящего из тучных клеток, вокруг терминалей афферентных нервных волокон коррелирует с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота [38]. Кроме того, в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ПИ-СРК, повышено число резидентных CD 68 и кальпротектин-положительных макрофагов по сравнению со здоровыми лицами [39, 40]. Сообщается также об увеличении содержания интраэпителиальных лимфоцитов, лимфоцитов CD 3 и CD 8 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК даже через 3 года после перенесенной ОКИ [40]. При этом количество лимфоцитов в эпителиальной выстилке и собственной пластинке слизистой оболочки отрицательно коррелирует с микробным разнообразием, что подтверждает роль микробиоты в активации иммунной системы при ПИ-СРК [41]. Исследования последних лет, направленные на изучение функциональных подгрупп лимфоцитов и их роли в развитии СРК, показали, что при ПИ-СРК преобладающими субпопуляциями Т-лимфоцитов являются V δ 1 $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, повышение уровня которых выявляется как в периферической крови, так и биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [42]. Данные клетки относятся к гетерогенной субпопуляции Т-клеток с Т-клеточным рецептором, состоящим из γ - и δ -цепей ($\gamma\delta$ TCR) [43] и являются клетками первой линии защиты [44]. Среди основных биологических эффектов Т-клеток с $\gamma\delta$ TCR выделяют цитотоксичность, иммунорегуляцию, презентацию антигенов и восстановление поврежденных клеток и тканей [45]. Согласно данным гистологических исследований, репликация *SARS-CoV-2* в эпителии кишечника также сопровождается развитием воспалительной инфильтрации слизистой оболочки, состоящей из лимфоцитов, эозинофилов, тучных и плазматических клеток, что клинически ассоциировано с возникновением диареи и повышением концентрациями фекального кальпротектина [22, 23, 24].

Важными регуляторами многих функций кишечника, в частности моторики и сенсорного восприятия, считаются энтерохромаффинные клетки, синтезирующие нейромедиаторы, посредством которых обеспечивается передача висцеральных сигналов от стенки кишки к центральной нервной системе. Наиболее изученным нейротрансмиттером при СРК является серотонин. В фун-

даментальных работах продемонстрирована способность некоторых бактерий, в частности представителей семейства *Clostridiales*, *Shigella flexneri* и *Campylobacter jejuni* повышать синтез серотонина, стимулируя энтероэндокринные клетки, что проявляется развитием диареи и абдоминальной боли [46, 47]. В начале 2021 года в журнале *Gut* опубликованы данные S. Ha *et al.* о высокой плазменной концентрации серотонина и среди лиц с COVID-19, предъявляющих жалобы на абдоминальную боль и диарею [48]. Данный феномен также связывают с изменением состава кишечной микробиоты на фоне инфекции.

Вместе с тем рост числа новых случаев ПИ-СРК в настоящее время может быть следствием психосоциальных нарушений, возникших во время пандемии COVID-19. Фактически изоляция и социальное дистанцирование кардинально изменили поведение человека, характерными чертами которого стали нездоровое питание, снижение физической активности, появление пагубного пристрастия к алкоголю (или рецидив у ранее воздерживающихся лиц), уменьшение межличностного взаимодействия, повышение уровня тревоги и депрессии [49, 50]. Увеличение частоты тревожно-депрессивных расстройств среди населения обусловлено не только ограничительными мероприятиями, но и страхом тяжело заболеть или потерять близких [51].

Кроме того, все больше появляется эпидемиологических сведений об изменении образа жизни и выбора пищевых предпочтений во время пандемии, а, как известно, диетический фактор является одним из главных в развитии гастроинтестинальных симптомов при СРК. По данным онлайн-опроса, проведенного в Польше, показано, что за время карантина 43,5% респондентов стали есть больше, а 51,3% начали делать частые перекусы между приемами пищи. Почти 30,0% опрошенных отметили увеличение у них массы тела, которое связывали с повышенным потреблением продуктов быстрого приготовления, газированных напитков, сладостей и снижением физической активности [52]. Аналогичные данные получены в Испании, где во время изоляции населения значимо возросла калорийность потребляемой пищи, а ее питательная ценность, напротив, существенно снизилась [53]. Анкетирование родителей японских школьников также продемонстрировало ухудшение качества питания детей, особенно в семьях с низким доходом или чьи родители потеряли работу во время пандемии [54].

Несмотря на высокую актуальность проблемы, в настоящее время отсутствуют конкретные стратегии ведения пациентов с ПИ-СРК. Как и в случае с СРК в целом, в основе терапии лежит симптоматический подход, основанный на купировании тех или иных симптомов заболевания. К немедикаментозным методам лечения относится модификация образа жизни, прежде всего нормализация психоэмоционального фона, и диетотерапия. Положительный эффект в отношении купирования абдоминальной боли, диареи и вздутия живота при СРК доказан для диеты с низким содержанием FODMAP [55].

Для купирования абдоминальной боли рекомендовано применение спазмолитиков, таких как гиосцин, пинаверинум, мебеверин, тримебутин или альверин [56]. В качестве препаратов второй линии могут использоваться психотроп-

ные препараты с антихолинергической активностью (трициклические антидепрессанты) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [57, 58]. При преобладании нарушений моторики целесообразно рассмотреть назначение лекарственных препаратов с противодиарейным или слабительным действием соответственно.

Учитывая наличие доказанной роли дисбиотических изменений микробиоты в развитии ПИ-СРК, в том числе у лиц, перенесших COVID-19, в качестве одного из потенциальных методов профилактики и лечения заболевания рассматривается коррекция состава микробиоты. С этой целью может применяться деконтаминация условно патогенных и патогенных бактерий кишечными антисептиками или антибиотиками с низкой системной абсорбцией, а также назначение пробиотиков.

Эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и кокрейновским обзором, свидетельствующими о положительном влиянии пробиотиков в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений заболевания – абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника [59–61]. При этом показано, что среди пациентов с СРК предпочтение следует отдавать комбинированным (мультиштаммовым) пробиотикам, а клинический эффект оценивать не ранее чем через 4 недели от начала терапии. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, в терапии СРК у взрослых с уровнем доказательности 2 (то есть по данным рандомизированного клинического или обсервационного исследования) Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах, показали эффективность следующие пробиотические штаммы: *Bifidobacterium animalis subsp lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium* [62].

Установлено, что эти пробиотические штаммы воздействуют на основные патогенетические звенья СРК, в том числе снижают висцеральную гиперчувствительность, активируют местный и системный иммунный ответ, ингибируют перекисное окисление липидов и уменьшают окислительный стресс, а также подавляют рост и размножение условно патогенных и патогенных бактерий [60, 61]. Кроме того, под действием некоторых пробиотических штаммов показано уменьшение экспрессии гена *TPH1*, который кодирует синтез фермента триптофан-гидроксилазы, регулирующего продукцию серотонина [63]. Сообщается также о способности *Bifidobacterium* ингибировать активность трансмембранных сериновых протеаз на колоноцитах, которые в большом количестве обнаруживаются в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК [64]. Как известно, сериновые протеазы активируют нейроны энтеральной нервной системы, способствуя формированию афферентных ноцицептивных импульсов и, как следствие, абдоминальной боли. Вместе с тем они участвуют в разделении S-протеина *SARS-CoV-2* на S1- и S2-субъединицы, чем обеспечивают

непосредственный процесс проникновения вируса внутрь клетки и запуска последующего воспалительного каскада [65]. Возможно, данные исследования послужат толчком к началу новой эры пробиотиков как средств профилактики и терапии ПИ-СРК в условиях пандемии COVID-19, все это еще предстоит уточнить в ближайшее время.

Перспективной, с этой точки зрения, представляется возможность применения биологически активной добавки, зарегистрированной в Российской Федерации под торговым названием Флориоза[®], которая по своему составу является синбиотиком и, помимо пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* Bl-04, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, содержит пребиотик инулин, а также витамины группы В, что обеспечивает большое количество положительных плейотропных эффектов. Штамм *Bifidobacterium lactis* Bl-04 способствует снижению риска заражения вирусными инфекциями верхних дыхательных путей и способен поддерживать баланс кишечных бактерий во время и после антибиотикотерапии [62, 66]. *Lactobacillus acidophilus* La-14 способствует нормализации стула при запорах и диарее, обладает противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, конкурентоспособен против патогенных бактерий в кишечной микробиоте [62]. *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32 снижает риск развития ОКИ и антибиотик-ассоциированной диареи, уменьшает интенсивность диареи при вирусных гастроэнтеритах, подавляет рост и размножение патогенных *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* [67]. Инулин относится к природным полисахаридам, который содержится в корнях и клубнях некоторых растений – цикория, топинамбура, чеснока. Бактерии толстой кишки, ферментируя инулин, получают энергетический субстрат для своего роста и развития в виде короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [62]. Кроме того, КЦЖК поддерживают состояние эпителиального кишечного барьера и регулируют моторику пищеварительного тракта. Пробиотические штаммы в составе Флориозы[®] являются представителями естественной микробиоты кишечника с высокой способностью к адгезии, при этом они кислото-, желче- и пепсиноустойчивые, в результате чего не нуждаются в специальной защите кишечнорастворимой оболочкой. Выпускается в саше, не требует запивания водой; содержимое пакета необходимо рассосать в ротовой полости до полного растворения, что обеспечивает удобство приема пациентами. Принимается раз в день во время приема пищи курсом в течение 10–20 дней. При необходимости прием можно повторить.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что рост новых случаев СРК в условиях пандемии COVID-19 возродит интерес исследователей и клиницистов к проблеме ПИ-СРК, которая в настоящее время приобрела новый, особо острый характер. Безусловно, необходимы дальнейшее накопление и систематизация данных, позволяющих выделить основные факторы риска и уникальные патогенетические механизмы развития ПИ-СРК у лиц, перенесших COVID-19, с целью их своевременной коррекции и профилактики заболевания.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (5): 76–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
2. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R., Gasbarri 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. 2019; 23 (7): 2986–3000. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17580
3. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. Gastroenterology. 2019; 156 (1): 254–272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
4. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2019; 156 (1): 46–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>
5. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. Q. J. Med. 1962; (31): 307–322.
6. Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome. World. J. Gastroenterol. 2009; 15 (29): 3591–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3591>
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; 152 (5): 1042–1054.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039>
8. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W.F., Salvadori M., Collins S.M. Walkerton Health Study Investigators. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. Gastroenterology. 2006; 131 (2): 445–50; quiz 660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.053>
9. Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. BMJ. 1997; 314 (7083): 779–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7083.779>
10. Cremon C., Stanghellini V., Pallotti F., Fogacci E., Bellacosa L., Morselli-Labate A.M. et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. Gastroenterology. 2014; 147 (1): 69–77. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.013>
11. Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after Campylobacter concisus infection. Scand J Gastroenterol. 2014; 49 (5): 545–51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.886718>
12. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (4): 465–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.008>
13. Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N., Garg A.X., Clark W.F., Collins S.M. et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. Am J Gastroenterol. 2010; 105 (4): 933–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.74>
14. Koh S.J., Lee D.H., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W. et al. Incidence and risk factors of irritable bowel syndrome in community subjects with culture-proven bacterial gastroenteritis. Korean J. Gastroenterol. 2012; 60 (1): 13–8. <https://doi.org/10.4166/kjg.2012.60.1.13>
15. Törnblom H., Holmvall P., Svenungsson B., Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007 Apr; 5 (4): 461–4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.007>
16. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Panes J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (4): 465–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.008>
17. Pitzurra R., Fried M., Rogler G., Rammert C., Tschopp A., Hatz C. et al. Irritable bowel syndrome among a cohort of European travelers to resource-limited destinations. J. Travel. Med. 2011; 18 (4): 250–6. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2011.00529.x>
18. Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N., Garg A.X., Clark W.F., Collins S.M. et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. Am J Gastroenterol. 2010 Apr; 105 (4): 933–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.74>
19. Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after Campylobacter concisus infection. Scand J Gastroenterol. 2014; 49 (5): 545–51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.886718>
20. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016; 16: 62.
21. Pinto-Sanchez M.L., Smecuol E.C., Temprano M.P., Sugai E., Gonzalez A., Moreno M.L. et al. Bifidobacterium infantis NLS super strain reduces the expression of alpha-Defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. J. Clin. Gastroenterol. 2017; 51: 814–817. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000687>
22. Quek S.X.Z., Loo E.X.L., Demutska A., Chua C.E., Kew G.S., Wong S. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36 (8): 2187–2197. <https://doi.org/10.1111/jgh.15466>
23. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. Gut. 2020; 69 (8): 1543–1544. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
24. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. Am J Gastroenterol. 2020; 115 (6): 916–923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
25. Spiller R. Significance of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome? Gastroenterology. 2018; S0016-5085 (18) 35282-X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.034>
26. Yang W., Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. Cell. Mol. Immunol. 2021; 18 (4): 866–877. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00661-4>

27. Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 8063647. <https://doi.org/10.1155/2018/8063647>
28. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., Subramanian S., Seedorf H., Goodman A.L. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013; 341 (6141): 1237439. <https://doi.org/10.1126/science.1237439>
29. Dicksved J., Ellström P., Engstrand L., Rautelein H. Susceptibility to *Campylobacter* infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota. *mBio.* 2014; 5 (5): e01212–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01212-14>
30. Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y., Wong W.F., Madhavan P., Yong V.C. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
31. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24 (6): 521–30, e248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x>
32. Zuo T., Zhang F., Liu G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944–955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
33. Schmulson M., Davalos M.F., Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl Ed).* 2020; 85 (3): 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.04.001>
34. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W., Meddings J., Collins S.M.; WEL Investigators. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (11–12): 1317–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x>
35. Long Y., Du L., Kim J.J., Chen B., Zhu Y., Zhang Y. et al. MLCK-mediated intestinal permeability promotes immune activation and visceral hypersensitivity in PI-IBS mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30 (9): e13348. <https://doi.org/10.1111/nmo.13348>
36. Du L., Long Y., Kim J.J., Chen B., Zhu Y., Dai N. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci.* 2019; 64 (3): 729–739. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5367-y>
37. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004; 53 (8): 1096–101. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.021154>
38. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (2): 392–400. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.94>
39. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P., Hebden J.M., Wright T., Skinner M., Neal K.R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000; 47 (6): 804–11. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>
40. Kim H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute *Shigella* infection – an observation in a small case control study. *Yonsei Med. J.* 2010; 51 (1): 45–51. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.1.45>
41. Sundin J., Rangel I., Fuentes S., Heikamp-de Jong I., Hultgren-Hörnquist E., de Vos W.M., Brummer R.J. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (4): 342–51. <https://doi.org/10.1111/apt.13055>
42. Dong L.W., Sun X.N., Ma Z.C., Fu J., Liu F. et al. Increased V β 1y δ T cells predominantly contributed to IL-17 production in the development of adult human post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 271. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01722-8>
43. Born W.K., Jin N., Aydinov M.K., Wands J.M., French J.D. et al. gamma-delta T lymphocytes-selectable cells within the innate system? *J Clin Immunol.* 2007; 27 (2): 133–44. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9077-z>
44. Born W.K., Reardon C.L., O'Brien R.L. The function of gammadelta T cells in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2006; 18 (1): 31–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.11.007>
45. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ -лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология.* 2009; 11 (3–3): 115–130.
46. Nizhegorodova D.B., Zafranskaya M.M. $\gamma\delta$ -lymphocytes: general characteristics, subpopulation profile, biological role, and functional features. *Med. Immunol.* 2009; 11 (3–3): 115–130.
47. Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38 (5): 996–1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
48. Spiller R. Significance of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome? *Gastroenterology.* 2018; S0016–5085 (18) 35282-X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.034>
49. Ha S., Jin B., Clemmensen B., Park P., Mahboob S., Gladwill V. et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut.* 2021; 70 (10): 2015–2017. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323542>
50. Ernsten L., Havnen A. Mental health and sleep disturbances in physically active adults during the COVID-19 lockdown in Norway: does change in physical activity level matter? *Sleep Med.* 2021; 77: 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.030>
51. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Affinà A., Cinelli G. et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 229. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02399-5>
52. Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I.A.A.S., Nunes J.V.A.O., Saraiva J.S., de Souza R.I. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res.* 2020; 287: 112915. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112915>
53. Sidor A., Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1657. <https://doi.org/10.3390/nu12061657>
54. Battle-Bayer L., Aldaco R., Bala A., Puig R., Laso J., Margallo M. et al. Environmental and nutritional impacts of dietary changes in Spain during the COVID-19 lockdown. *Sci. Total Environ.* 2020; 748: 141410. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141410>
55. Horikawa C., Murayama N., Kojima Y., Tanaka H., Morisaki N. Changes in Selected Food Groups Consumption and Quality of Meals in Japanese School Children during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2743. <https://doi.org/10.3390/nu13082743>
56. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 146(1): 67–75. e5. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2013.09.046>
57. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of diocetahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22 (12): 2266–72. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x>
58. Drossman D.A., Tack J., Ford A.C., Szegedy E., Törnblom B., Van Oudenhove L. Neuro-motors for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): 1140–1171. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>
59. Ford A.C., Brandt L.J., Young C., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Moayyedi P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (7): 1831–43; quiz 1844. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.223>
60. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. Efficacy of probiotics, prebiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (10): 1547–61; quiz 1546, 1562. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202>
61. Parker E.A., Roy T., D'Adamo C.R., Wieland L.S. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition.* 2018; 45 (2018): 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06>
62. Li B., Liang L., Deng H., Guo J., Shu H., Zhang L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 332. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00332>
63. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
64. Global Practice Guidelines of the World Gastroenterology Organization. Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
65. Connel M., Shin A., James-Stevenson T., Xu H., Imperiale T.F., Herron J. Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30 (12): e13427. <https://doi.org/10.1111/nmo.13427>
66. Chang P.P., Chin V.K., Looi C.Y., Wong W.F., Madhavan P., Yong V.C. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
67. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc3582>
68. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L., Steinke J.W., Patrie J.T., Muehling L.M. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial. *Beneficial Microbes.* 2017; 8 (2): 207–215. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0160>
69. Szajewska H., Kotłodzię M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42 (10): 1149–1157. <https://doi.org/10.1111/apt.13404>

Статья поступила / Received 21.10.2021
 Получена после рецензирования / Revised 26.10.2021
 Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Гавриленко Дарья Александровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-5245-7190

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 professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Gavrilenko Darya A., 5th year student of the Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-5245-7190

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., Гавриленко Д. А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? *Медицинский алфавит.* 2021; (35): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-23-28>

For citation: Gaus O. V., Livzan M. A., Gavrilenko D. A. Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time? *Medical alphabef.* 2021; (35): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-23-28>



ПРИ УГРОЗЕ МИКРОФЛОРЕ КИШЕЧНИКА



Флориоза
МИКРОФЛОРЕ ПОЛЬЗА



1. Особые пробиотические штаммы: Lr-32, La-14, BI-04¹



2. 3 миллиарда пробиотических бактерий в одном саше¹



3. Содержит 800 мг инулина¹



4. Содержит витамины B₁, B₂, B₆, B₁₂¹



5. Флориоза произведена в Италии по технологии быстрой лиофилизации¹

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ¹



Пробиотики

Препятствуют повреждению слизистой оболочки кишечника патогенными микроорганизмами и способствуют нормализации микрофлоры кишечника.



Инулин

Включение пребиотика положительно влияет на состав и активность лактобактерий и бифидобактерий. Кроме того, в процессе метаболизма из инулина в кишечнике образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые способствуют улучшению защитной функции кишечника и иммунного ответа организма.



Витамины группы В

Позволяют восполнить дефицит витаминов, развивающийся вследствие нарушения их всасывания.

СОВРЕМЕННЫЙ ИТАЛЬЯНСКИЙ ПРЕ- И ПРОБИОТИК



УЗНАТЬ БОЛЬШЕ
Florioza.ru



ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ
МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Реклама 16+

Источник: 1. Листок-вкладыш для БАД Флориоза Витастронг. СГР: № RU.77.99.11.003.E.001326.04.19 от 09.04.2019 г.

Flor-CON-10-5/21

Представительство компании «Сан Фармасьютикал Лтд.» Россия, 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30. Тел.: +7 (495) 234-56-11. www.sunpharma.com

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Кальциевый дисбаланс при коморбидном течении гастродуоденальных язв

Л. А. Фомина

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Повышение количества пациентов с коморбидно протекающими хроническими заболеваниями требует поиска эффективной комплексной терапии для снижения полипрагмазии.

Цель исследования. Изучить уровень кальция крови, отражающего функциональное состояние кальцийрегулирующей системы (КРС), при коморбидном течении гастродуоденальных язв (ГДЯ) с хроническим эрозивным гастритом, хроническим эрозивным дуоденитом (ХЭГ/ХЭД), артериальной гипертензией (АГ), симптоматическом их характере на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и выяснить его влияние на активность язвенного процесса, состояние регионарной микроциркуляции и секреторную функцию желудка.

Материалы и методы. Обследовано 132 больных с ГДЯ. Все пациенты были разделены на группы: первая (39 человек) – больные с рецидивом язвенной болезни (ЯБ) и ХЭГ/ХЭД, вторая – 23 человека с рецидивом ЯБ и АГ, третья – 20 пациентов с симптоматическими гастродуоденальными язвами (СГДЯ) на фоне НПВС. Четвертая (контрольная) группа включала 56 больных с рецидивом ЯБ без сочетанной патологии.

Результаты и обсуждение. Рецидив ЯБ, коморбидный ее течению с ХЭГ/ХЭД, АГ, СГДЯ при приеме НПВС протекают на фоне кальциевого дисбаланса с повышением его уровня в крови, что способствует активации кислотно-пептического фактора, нарушению микроциркуляции и процессов репарации в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, развитию и поддержанию язвенного процесса.

Заключение. Гастродуоденальным язвам сопутствует дисфункция КРС, характеризующая повышением кальция крови, поддерживающая формирование основных язвенных механизмов. В лечение коморбидно протекающих и СГДЯ необходимо включать препараты коррекции КРС, что позволит повысить активность саногенных механизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастродуоденальные язвы, артериальная гипертензия, симптоматические гастродуоденальные язвы, коморбидность, кальций, микроциркуляция, функции желудка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Calcium imbalance in comorbid gastroduodenal ulcers

L. A. Fomina

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To study the level of blood calcium, reflecting the functional state of the calcium-regulating system (CRS), in the comorbid course of gastroduodenal ulcers (GDU) with chronic erosive gastritis / chronic erosive duodenitis (CEG/CED), arterial hypertension (AH), their symptomatic nature when taking non-steroidal drugs (NSAIDs) and find out its effect on the activity of the ulcerous process, the state of regional microcirculation and the secretory function of the stomach.

Materials and methods. 132 patients with GDU were examined. All patients were divided into groups: the first (39 people) – patients with recurrent peptic ulcer (PU) and CEG/CED, the second – 23 people with recurrent peptic ulcer and hypertension, the third – 20 patients with symptomatic gastroduodenal ulcers (SGDU) when taking NSAIDs. The fourth (control) group included 56 patients with PU without associated pathology.

Results and discussion. Recurrence of PU, comorbid to its course with CEG/CED, AH, SGDU, when taking NSAIDs, occurs with an increase in the level of calcium in the blood, which contributes to the activation of the acid-peptic factor, impaired microcirculation and repair processes in the mucous of the gastroduodenal zone, the development and maintaining the ulcerous process.

Conclusion. Gastroduodenal ulcers are accompanied by dysfunction of the calcium regulatory system, which is characterized by an increase in blood calcium, which supports the formation of the main ulcerous mechanisms. In the treatment of comorbid and symptomatic gastroduodenal ulcers, it is necessary to include drugs for correcting the calcium-regulating system, which will increase the activity of sanogenic mechanisms.

KEY WORDS: gastroduodenal ulcers, arterial hypertension, symptomatic gastroduodenal ulcers, comorbidity, calcium, microcirculation, stomach functions.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Возможности современной медицины позволили существенно увеличить продолжительность жизни при различных хронических неинфекционных заболеваниях, что способствовало повышению количества больных с коморбидной патологией [1, 2].

Ассоциативное течение нескольких заболеваний характеризуется не только изменением клинических проявлений болезней, но и требует новых подходов к лечению коморбидных патологий с учетом их особенностей и общих патогенетических механизмов, что поможет избежать полипрагмазии без снижения эффективности терапии и уменьшить количество ее побочных эффектов.

В наших предыдущих работах было показано, что в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) принимают участие функциональные сдвиги в кальцийрегулирующей системе (КРС). Острая фаза рецидива заболевания протекает на фоне повышения активности паращитовидных желез с повышением кальция и снижением фосфора крови, при рубцевании язвенного дефекта преобладает активность С-клеток щитовидной железы с увеличением кальцитонина крови и восстановлением кальциево-фосфорного дисбаланса. Изменениям в КРС сопутствуют активация кислотно-пептического фактора, нарушения регионарной микроциркуляции и системного гемостаза, что поддерживает язвенный процесс в гастродуоденальной зоне

Характеристика больных	1-я группа (рецидив ЯБ и ХЭГ/ХЭД), n = 39	2-я группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	3-я группа (СГДЯ при применении НПВС), n = 20	4-я (контрольная) группа (рецидив ЯБ без сочетанной патологии), n = 56
Возраст (лет)	37,8 ± 2,9	43,4 ± 4,1	50,4 ± 4,7	35,9 ± 4,7
Мужчины	29 (74,4%)	15 (65,2%)	10 (50,0%)	42 (75,0%)
Женщины	10 (25,6%)	8 (34,8%)	10 (50,0%)	14 (25,0%)
Локализация язвы	Желудок	17 (34,7%)	7 (30,4%)	12 (21,4%)
	ДПК	22 (65,3%)	16 (69,6%)	44 (78,6%)
НР (+)	28 (57,1%)	10 (43,5%)	–	31 (55,4%)

(ГДЗ) [3, 4]. Следует отметить, что кальций, выполняя роль вторичного мессенджера, осуществляет формирование взаимодействий в КРС [5], а его уровень четко отражает ее функциональное состояние [6]. Коморбидное течение ЯБ с артериальной гипертонией (АГ) сопровождается аналогичными изменениями в КРС [7, 8].

В клинической практике часто отмечается развитие и течение гастродуоденальных язв (ГДЯ) не только на фоне АГ, но и хронического эрозивного гастрита (ХЭГ), хронического эрозивного дуоденита (ХЭД) [9]. Нередко ГДЯ носят симптоматический характер, одной из причин их возникновения является применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) по поводу патологии костно-суставной системы (дорсопатии, артрозы, артриты и др.) [10]. При этом коморбидно протекающие и симптоматические гастродуоденальные язвы (СГДЯ) во многом имеют сходные клинические и эндоскопические проявления.

Это подтверждает, что ассоциативное течение различных патологий имеет общие патогенетические механизмы, в основе которых лежит нарушение универсальных процессов, включающих различные уровни организма, изменения которых приводит к поражению различных тканей, органов и систем [11].

Основываясь на том, что функциональные сдвиги в КРС, кальциевом балансе сопутствуют ЯБ, АГ, патологии костно-суставной системы [3, 6, 12, 13, 14], а кальций принимает участие в норме и патологии в процессах секреторной функции ГДЗ, микроциркуляции, системного гемостаза, механизмах формирования артериального давления [4, 15], важным является определение его дисбаланса в патогенезе коморбидно протекающих и СГДЯ для возможности оптимизации терапии в комплексе их лечения.

Цель исследования

Определить уровень кальция крови, отражающего функциональное состояние КРС, при коморбидном течении ГДЯ с ХЭГ/ХЭД, АГ, симптоматическом их характере на фоне применения НПВС и выяснить его влияние на активность язвенного процесса, состояние регионарной микроциркуляции и секреторную функцию желудка.

Материалы и методы

Обследовано 138 пациентов с ГДЯ (96 мужчин и 42 женщины, средний возраст 44,6 ± 8,3 года) и 30 здоровых лиц – добровольцев для отработки собственных нормативов. У 48 пациентов язва располагалась в желудке, у 90 – в двенадцатиперстной кишке (ДПК). С учетом поставленных цели и задач исследования все обследованные были разделены на четыре группы (табл. 1).

Первая группа включала 39 больных с сочетанным течением рецидива ЯБ и ХЭГ или ХЭД (катаральные и эрозивные поражения занимали 2/3 слизистой оболочки [СО] желудка и [или] всю луковицу ДПК). Вторая группа состояла из 23 пациентов с рецидивом ЯБ и АГ I–II степени, I стадии, без постоянной антигипертензивной терапии. В третью группу вошли 20 больных с СГДЯ на фоне применения НПВС не менее 3–4 недель в течение последнего месяца. Четвертая группа состояла из 56 больных с рецидивом ЯБ без ассоциированной патологии.

Всем пациентам в динамике проводились клиническое и эндоскопическое исследования, изучались кальций крови, секреторная функция желудка с определением кислото-, пепсиногено-, гастромукопротеидообразования. О состоянии регионарной микроциркуляции судили по изменениям в биоптатах СО периульцерозной зоны.

Оценку полученных данных исследования проводили с использованием описательного и аналитического статистических методов. Центральные тенденции оценивали по среднему стандартному отклонению. Для тестирования статистических гипотез использовали метод параметрической статистики (коэффициент Стьюдента). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Исследование кальция крови (табл. 2), как показателя, отражающего функциональную активность КРС в целом, установило, что при наличии выраженного болевого синдрома и диспепсических расстройств, эндоскопически выявляемой язвы с периульцерозным воспалением у пациентов во всех группах выявлялось существенное ($p < 0,05$) увеличение его уровня по сравнению со здоровыми лицами ($2,04 \pm 0,05$ моль/л).

Анализируя полученные данные по состоянию кальциевого баланса в группах обследованных больных, установлено, что более высокие его показатели отмечались у пациентов с коморбидным течением ЯБ и АГ ($p < 0,05$) и некоторое при СГДЯ на фоне НПВС. При сочетании рецидива ЯБ с ХЭГ/ХЭД и только при рецидиве ЯБ кальций крови был практически одинаков, что может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме рецидива ЯБ и эрозивного гастродуоденита.

При сравнении кальциемии, в зависимости от локализации язвы и пола больных, установлено, что при рецидиве ЯБ (1-я, 2-я и 4-я группы) при дуоденальном расположении язвенного дефекта и у мужчин кальций крови в группе был выше, чем при желудочных язвах и у женщин. В группе

Таблица 2

Кальций крови у пациентов в группах в целом и в зависимости от пола больных и локализации язвы (M ± m)

Показатели	1-я группа (рецидив ЯБ и ХЭГ/ХЭД), n = 39	2-я группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	3-я группа (СГДЯ при применении НПВС), n = 20	4-я (контрольная) группа (рецидив ЯБ без сочетанной патологии), n = 56
Кальций крови в группе в целом (ммоль/л)	2,24 ± 0,02	2,28 ± 0,01*	2,27 ± 0,02	2,24 ± 0,01
Мужчины	2,26 ± 0,02**	2,29 ± 0,02	2,21 ± 0,02**	2,25 ± 0,02
Женщины	2,21 ± 0,01	2,26 ± 0,01	2,33 ± 0,01	2,22 ± 0,02
Язвы желудка	2,20 ± 0,02***	2,24 ± 0,02***	2,27 ± 0,02	2,20 ± 0,02***
Язвы ДПК	2,26 ± 0,02	2,31 ± 0,02	2,26 ± 0,02	2,26 ± 0,02

Примечание: * – статистическая значимость различий с контрольной группой; ** – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами внутри группы; *** – статистическая значимость различий между разной локализацией язвы внутри группы; n – количество обследованных.

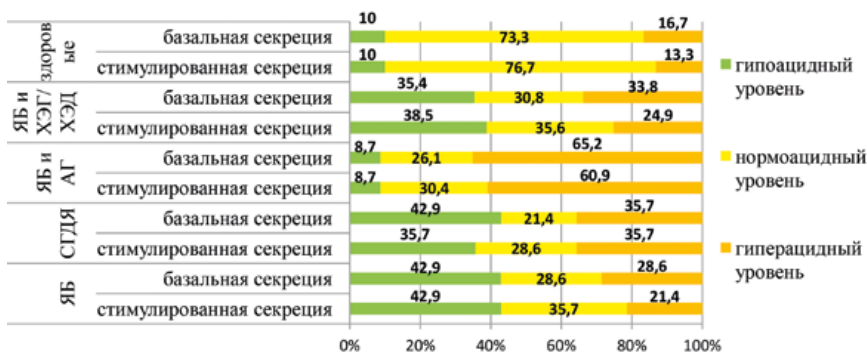


Рисунок 1. Распределение больных в группах в зависимости от уровня кислотообразования (%).

с СГДЯ на фоне приема НПВС выявлялось значимое ($p < 0,05$) повышение кальция крови у женщин и некоторое повышение при локализации язв в желудке.

Исследование регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны установило, что во всех группах при существенном повышении кальция крови выявлялись выраженные изменения конечного кровотока, характеризующиеся микротромбозами и повышенной агрегацией форменных элементов крови в микрососудах, расширением капилляров и венул, извитостью артериол, геморрагиями и периваскулярным отеком. При ассоциации ЯБ с АГ и СГДЯ при применении НПВС на фоне значимо более высокого уровня кальция крови в большей степени выявлялись тромбоэмболические изменения конечного кровотока, проявляющиеся небольшим периваскулярным отеком, запустеванием венул, выраженным спазмом артериол с микротромбозами в них.

Следует подчеркнуть, что в группах с более высоким уровнем кальция крови отмечались более значительные сосудистые и внутрисосудистые нарушения, а при рецидиве ЯБ в сочетании с ХЭГ/ХЭД – периваскулярные микроциркуляторные расстройства.

Изучение секреторной функции желудка показало, что у больных всех групп при язвенном процессе в ГДЗ повышению уровня кальция крови сопутствовали выраженные изменения их показателей, проявляющиеся увеличением кислото- и пепсиногенообразования, снижением продукции гастромукопротеидов в желудочном соке.

В группах с сочетанным течением рецидива ЯБ и ХЭГ/ХЭД полученные результаты статистически значимо не отличались от их значений только при

рецидиве ЯБ, в них по сравнению со здоровыми лицами отмечалось существенное ($p < 0,05$) увеличение числа пациентов с гиперацидным и гипоацидным уровнями кислотности за счет снижения доли лиц с нормальными показателями кислотообразования и при базальной, и при стимулированной секреции (рис. 1). В группе коморбидного течения рецидива ЯБ с АГ определялось значимое ($p < 0,05$) уменьшение количества пациентов с гипоацидным и увеличение с гиперацидным уровнем кислотности в обе фазы секреции по сравнению с контрольной группой, представленной только рецидивом ЯБ. При СГДЯ на фоне НПВС также выявлялось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение доли лиц с гиперацидным уровнем секреции по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в группах больных с более высокими уровнями кальция крови отмечались более высокие показатели кислотообразования.

В группах обследованных больных (табл. 3) отмечалось значимое ($p < 0,05$) повышение уровня пепсина в желудочном содержимом и снижение в нем гастромукопротеидов по сравнению со здоровыми лицами. При этом у больных с СГДЯ при приеме НПВС уровень гастромукопротеидов был самым низким, как, вероятно, результат негативного воздействия НПВС.

Таблица 3

Показатели пепсиногено- и гастромукопротеидообразования у больных в группах (M ± m)

Показатели	Здоровые	1-я группа (рецидив ЯБ и ХЭГ/ХЭД), n = 39	2-я группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	3-я группа (СГДЯ на фоне НПВС), n = 20	4-я (контрольная) группа (рецидив ЯБ без сочетанной патологии), n = 56
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20 ± 0,60	46,27 ± 2,38*	49,22 ± 2,01*	41,59 ± 2,21**	57,16 ± 3,64*
Гастромукопротеиды, г/л	0,18 ± 0,01	0,11 ± 0,01*	0,12 ± 0,01*	0,09 ± 0,01**	0,12 ± 0,01*

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми; ** – статистическая значимость различий с контрольной группой; n – количество обследованных.



Рисунок 2. Роль кальцийрегулирующей системы и кальциевого баланса в ulcerогенезе.

Представленные результаты исследования демонстрируют, что повышение кальция крови, как результат дисфункции КРС, сопутствующее ГДЯ, приводит к формированию таких патогенетических механизмов ulcerозного процесса, как нарушение регионарной микроциркуляции и трофики СО ГДЗ, активация кислотно-пептического фактора и снижение защитной слизи. Это обосновывает патогенетическую оправданность коррекции функциональных изменений в КРС при лечении ГДЯ (рис. 2).

Выводы

1. Рецидив ЯБ, коморбидно протекающие ГДЯ, ассоциированные с эрозивным гастродуоденитом, АГ и СГДЯ при применении НПВС протекают на фоне увеличения кальция крови, отражающего функциональные сдвиги в КРС в целом. При коморбидном течении рецидива ЯБ с АГ и при СГДЯ отмечается более выраженное повышение кальция крови как результат суммирования общих патогенетических механизмов нескольких заболеваний.
2. Повышение кальция крови является одним из патогенетических механизмов ЯБ, коморбидного ее течения с ХЭГ/ХЭД, а также СГДЯ при применении НПВС, способствующего формированию микроциркуляторных расстройств, активации кислотно-пептического фактора и ряда симптомов фоновой патологии.
3. Представленные результаты исследования свидетельствуют о патогенетической оправданности коррекции кальциевого дисбаланса при лечении ГДЯ.

Список литературы / References

1. Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность. *Consilium medicum*. 2011; 2 (10–14).
Vertkin A. L., Romyantsev M. A., Skotnikov A. S. Comorbidity. *Consilium medicum*. 2011; 2: 10–14.
2. Маев И. В., Самсонов А. А., Караулов С. А., Никушкина И. Н., Шестаков В. А. Особенности клинического течения и терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2014; 20 (1–2): 18–21.
Maev I. V., Samsonov A. A., Karaulov S. A., Nikushkina I. N., Shestakov V. A. Clinical features and therapy of duodenal ulcer disease in elderly patients. *Clinical Gerontology*. 2014; 20 (1–2): 18–21.
3. Чернин В. В., Фомина Л. А. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (2): 10–15.
Chernin V. V., Fomina L. A., Calcium-regulating system and recurrence of peptic ulcer disease. *Therapeutic archive*. 2016; 88 (2): 10–15.
4. Фомина Л. А. Значение кальцийрегулирующей системы в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза при рецидиве язвенной болезни. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (2): 13–16.
Fomina L. A. The role of calcium-regulating system in development of microcirculation disorders and hemostasis in recurrence of peptic ulcer disease. *Therapeutic archive*. 2014; 86 (2): 13–16.
5. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А., Уголев А. М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Л.: Наука; 1990.
Ivashkin V. T., Minasyan G. A., Ugolev A. M. The theory of functional blocks and problems of clinical medicine. L.: Nauka; 1990.
6. Фомина Л. А. Кальциево-фосфорный баланс при рецидиве язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 12: 22–26.
Fomina L. A. The Calcium-phosphorus balance in the recurrence of peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011; 12: 22–26.
7. Фомина Л. А. Патогенетические основы и эффективность применения блокаторов медленных кальциевых каналов в терапии рецидива язвенной болезни, ассоциированной с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2017; 2: 10–14.
Fomina L. A. Pathogenetic basis and efficacy of blockers of slow calcium channels in the treatment of recurrence of peptic ulcer associated with arterial hypertension. *Therapeutic archive*. 2017; 2: 10–14.
8. Фомина Л. А. Роль кальцийрегулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни и коррекция ее сдвигов при лечении рецидива заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 10 (134): 19–24.
Fomina L. A. The role calcium-regulating system in the pathogenesis and sanogenesis of peptic ulcer disease and correction of its changes in the treatment of recurrence disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 10 (134): 19–24.
9. Чернин В. В. Хронический гастрит. Тверь: Триада; 2006.
Chernin V. V. Chronic gastritis. Tver: Triada; 2006.
10. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016; 2 (315): 49–54.
Maev I. V., Andreev D. N., Dicheva D. T. Gastropathy, induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy. *Farmateka*. 2016; 2 (315): 49–54.
11. Чернин В. В., Секарева Е. В. Эзофагиты. В аспекте нарушений регуляторных систем. Тверь; 2017.
Chernin V. V., Sekareva E. V. Esophagitis. In the aspect of violations of regulatory systems. Tver; 2017.
12. Искендеров Б. Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция. Издательство ГОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. 2010.
Iskenderov B. G. Arterial hypertension and calcium metabolism. Izdatel'stvo GOU DPO PIUV Minzdrazvotsrazvitiya RF; 2010.
13. Платонова Е. И., Насибуллин Б. А. Особенности кальциевого обмена и выраженность клинических проявлений остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника у мужчин и женщин. *J. of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (6): 554–560.
Platonova E. I., Nasibullin B. A. Features of calcium metabolism and the severity of clinical manifestations of osteochondrosis of the lumbar-sacral spine in men and women. *J. of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (6): 554–560.
14. Фомина Л. А., Зябрева И. А. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 3: 343–348.
Fomina L. A., Zyabreva I. A. Gender aspects of osteoporosis and their relation to calcium balance. *Kazan Medical Journal*. 2017; 3: 343–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-343>
15. Teraoka H., Maruyama Y., Takehana K. et al. Ca²⁺ signaling in porcine duodenal glands by muscarinic receptor activation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2001; 280: G729–G737.

Статья поступила / Received 29.09.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.10.2021
Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Сведения об авторе

Фомина Людмила Артуровна, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Для переписки: Фомина Людмила Артуровна. E-mail: ludmifom@mail.ru

About author

Fomina Lyudmila A., Phd Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy

Tver State Medical University, Tver, Russia

For correspondence: Fomina Lyudmila A. E-mail: ludmifom@mail.ru

Для цитирования: Фомина Л. А. Кальциевый дисбаланс при коморбидном течении гастродуоденальных язв. *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-30-33>

For citation: Fomina L. A. Calcium imbalance in comorbid gastroduodenal ulcers. *Medical alphabet*. 2021; (35): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-30-33>

Роль повреждения кишечного барьера в развитии псориаза

И. Н. Екимов, О. В. Правдина

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

РЕЗЮМЕ

Нарушения проницаемости интерстициального барьера, в качестве одного из перспективных механизмов формирования и развития псориаза, являются трендом последних десятилетий. При анализе современных работ, посвященных оценке роли повреждения кишечного барьера в развитии псориаза, отмечено несколько способов оценки кишечной проницаемости (в том числе измерение трансэпителиальных электрических реакций при помощи камеры Уссинга, измерение экскреции перорально введенных молекул, определение динамики и кинетики ЛПС кишечных бактерий, иммуногистохимический конфокальный анализ однородных Z-срезов, перпендикулярных клеточной поверхности эпителия и др.). Однако большинство авторов акцентируют внимание на диагностической значимости и доступности определения биомаркеров. Среди описанных биомаркеров наибольшую ценность имеют клаудин-3, фекальный зонулин, α 1-антитрипсин, кальпротектин и белок, связывающий жирные кислоты кишечника (I-FABP). Посредством данных методов оценки кишечной проницаемости и результатов исследований ряд авторов практически доказывают корреляцию между нарушением микробиоты кишечника, проницаемостью кишечных барьеров и развитием псориаза, а также его тяжестью. Данное направление является перспективным для изучения в аспекте терапии пациентов с псориазом, которая включает коррекцию микробиоты кишечника и проницаемости кишечной стенки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, кишечный барьер, кишечная проницаемость, белки плотных контактов, эпителиальная защита, клаудин-3, фекальный зонулин, α 1-антитрипсин, кальпротектин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of damage to intestinal barrier in development of psoriasis

I. N. Ekimov, O. V. Pravdina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Disorders of interstitial barrier permeability as one of the promising mechanisms of psoriasis formation and development is a trend of the last decades. In the analysis of modern works devoted to the evaluation of the role of intestinal barrier damage in the development of psoriasis, several ways of assessing intestinal permeability have been noted (including measurement of transepithelial electrical responses using a Ussing chamber, measurement of excretion of orally injected molecules, determination of dynamics and kinetics of LPS intestinal bacteria, immunohistochemical confocal analysis of uniform Z-sections perpendicular to the epithelial cell surface, etc.). However, most authors emphasize the diagnostic significance and availability of biomarker detection. Among the described biomarkers, claudin-3, fecal zonulin, α 1-antitrypsin, calprotectin and intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) are the most valuable. Through these methods of assessing intestinal permeability and the results of their studies, a number of authors practically prove the correlation between the violation of the intestinal microbiota, intestinal barrier permeability and the development of psoriasis, as well as its severity. This aspect is promising to the therapy of patients with psoriasis, which includes correction of intestinal microbiota and intestinal wall permeability.

KEY WORDS: psoriasis, intestinal barrier, intestinal permeability, dense contact proteins, epithelial protection, claudin-3, fecal zonulin, α 1-antitrypsin, calprotectin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность изучения клинических проявлений и особенностей течения псориаза обусловлена не столько высокой распространенностью в структуре дерматологических заболеваний (22,5%), сколько риском осложненного течения, вовлеченностью других органов и систем (например, опорно-двигательного аппарата с формированием инвалидизирующих форм псориатического артрита) [1]. Помимо этого, следует отметить, что псориаз наиболее часто дебютирует в молодом трудоспособном возрасте, снижая качество жизни пациентов (у 37% взрослых пациентов псориаз появляется к 20 годам, у 27% – к 15, у 10% – к 10 и у 2% – до 2–3-летнего возраста) [2]. Также среди клинических стигм псориаза выделяют высокий уровень коморбидности как с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), так и с рядом метаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение) [3–5].

На текущий момент этиология псориаза не выяснена. Установлено участие генетических факторов, а также предложено несколько теорий, описывающих участие внешних факторов, в том числе вирусная теория. В связи с неустановленной этиологией основной акцент в подборе терапии псориаза отводится оценке и участию каждого из возможных патогенетических факторов. Терапия индивидуализируется в зависимости от того, какие патогенетические факторы являются доминирующими в формировании и развитии конкретного случая.

С учетом накопленной информации, появились некоторые предпосылки для дополнительных исследований в отношении оценки проницаемости кишечной стенки. Нарушение проницаемости интерстициального барьера в качестве одного из перспективных механизмов формирования и развития псориаза является трендом последних десятилетий. Сегодня описано участие интерстициального барьера в формировании целого ряда нозологий, являю-

щихся коморбидными с псориазом (неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и т.д.) [6, 7].

Целью настоящей публикации является систематизация имеющихся данных об участии повышения кишечной проницаемости в формировании и течении псориаза. Поиск материала осуществлялся в поисковой системе Google Scholar по ключевым словам «псориаз», «кишечный барьер», «кишечная проницаемость», «белки плотных контактов». Всего было найдено 128 источников, в которых имелись упоминания об участии нарушения проницаемости кишечного барьера в формировании дерматологических заболеваний.

Интерстициальный барьер, как и кожа, защищает внутреннюю среду организма от повреждающих внешних факторов. Структурно во всех барьерах защитная функция осуществляется при участии плотных межклеточных контактов эндотелиальных клеток. Функциональная и структурная схожесть интерстициального и кожного барьеров обуславливает высокую генетически детерминированную вероятность повреждения одновременно нескольких барьеров [8, 9].

Слизисто-эпителиальный барьер состоит из компонентов презепителиальной (слой слизи с эндогенной микробиотой), эпителиальной (эпителиальные клетки с межэпителиальными контактами) и постэпителиальной защиты (клетки иммунной системы и кровеносные сосуды) [10–12].

Триггером изменения проницаемости кишечной стенки могут служить изменения состава микробиоты кишечника, которые заключаются в снижении количества комменсалов, росте патобионтов и смене фенотипов бактерий на более патогенные [13, 14]. Сокращение числа бактерий-продуцентов создает нехватку и снижение активности барьерообразующих и регуляторных белков. Так, снижение *F. prausnitzii*, как одного из бутират-продуцентов, в последующем приводит к дефициту АМФ-зависимой киназы (регулятор проницаемости плотных соединений). При этом изменяется

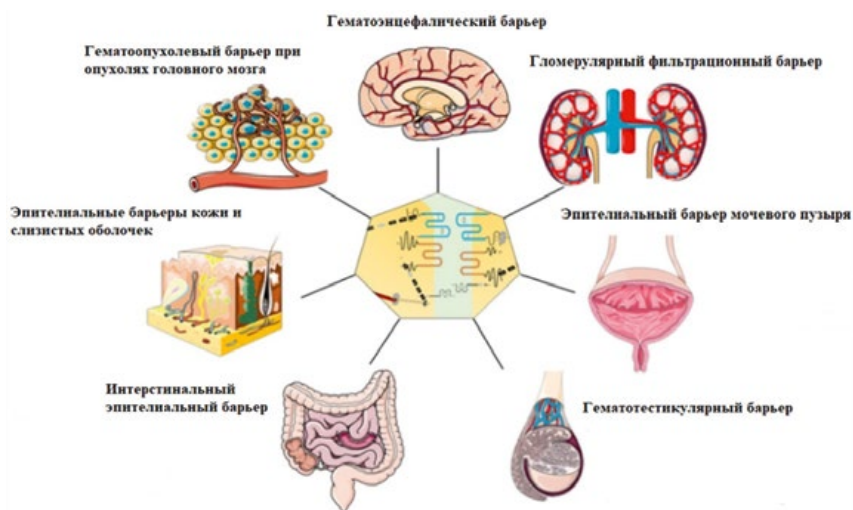


Рисунок 1. Барьеры организма [9].

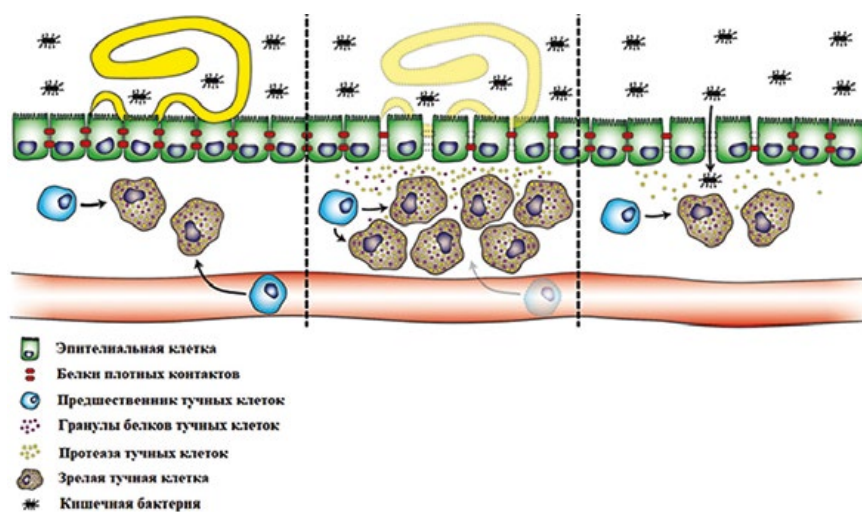


Рисунок 2. Интестинальный барьер [12].

состав слизи и увеличивается проницаемость плотных соединений [15]. Компоненты бактериальных клеток послойно преодолевают презепителиальную и эпителиальную защиту. Последняя представлена непрерывным монослоем, отделяющим просвет кишки от собственной пластинки слизистой оболочки. Межклеточное взаимодействие структурно состоит из плотных соединений (*англ.* tight junction, TJ), адгезионных контактов и десмосом [16]. Основной функцией и адгезионных контактов, и десмосом является поддержание структурной целостности барьера.

Транспорт молекул регулируется плотными соединениями, состоящими из более чем 40 видов различных белков. Данные белки классифицируются на две группы: трансмембранные белки, к которым относятся клаудины, окклюдин, молекулы соединительной адгезии (JAMs), и трицеллюлин, и белки периферических мембран (зонулин 1 и 2). Трансмембранные белки расположены в межклеточном пространстве и являются барьерообразующими белками, которые связаны с актиновым цитоскелетом ближайших энтероцитов с помощью зонулина. Последний обеспечивает прочность всей структуры плотных соединений [17].

На сегодняшний день разработано несколько способов оценки кишечной проницаемости. К методам *ex vivo* в экспериментальных условиях относят измерение трансэпителиальных электрических реакций при помощи камеры Уссинга [18]. Функциональные методы оценки кишечной проницаемости включают в себя измерение экскреции перорально введенных молекул (лактоулозы, маннитола, сахарозы, меченого декстрана и др.) [19]. Двойной сахарный тест

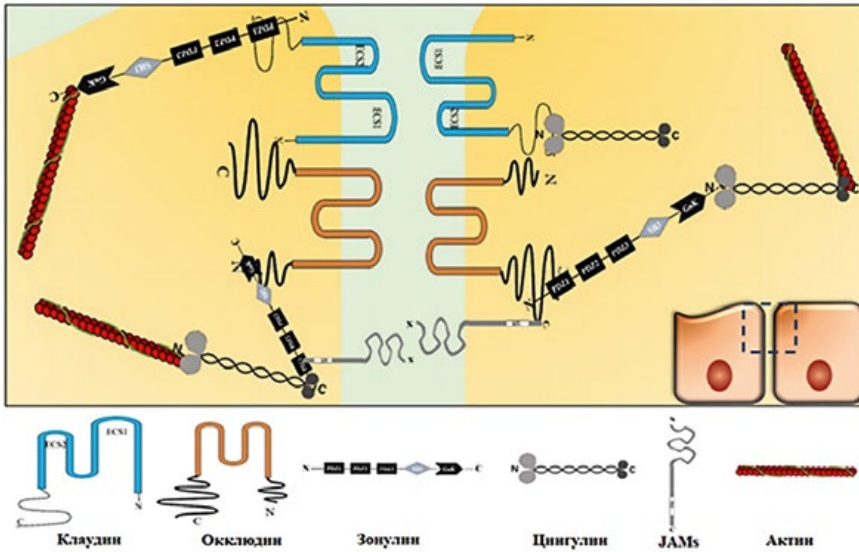


Рисунок 3. Плотные соединения [9].

является «золотым стандартом» оценки тонкокишечной проницаемости. При использовании данной методики измеряется экскреция с мочой двух перорально введенных неметаболизируемых сахаров (лактозулы и маннитола) в течение 6-часового периода. У данного метода существуют различные вариации [20].

Основой бактериальных тестов, как метода оценки кишечной проницаемости, является определение динамики и кинетики ЛПС кишечных бактерий, которое проводится иммуноферментным анализом (ИФА), латекс-агглютинацией, коаггутинацией, LAL-тестом (limulus amoebocyte lysate), ПЦР [21]. Обсуждается также информативность определения уровня D-лактата в плазме крови как бактериального метаболита [22].

Изменения в белках плотного соединения могут быть количественно оценены иммуногистохимически путем конфокального анализа однородных Z-срезов, перпендикулярных клеточной поверхности эпителия. Данное исследование позволяет изучить локализацию белков плотных контактов и их распределение в ткани [23]. Особое значение для оценки кишечной проницаемости в аспекте ее роли при развитии псориаза придается определению биомаркеров, которому посвящен ряд проанализированных нами исследований. Значимые для данного метода оценки биомаркеры подразделяют на маркеры повреждения эпителиальных клеток, а также маркеры кишечного и иммунного воспаления [24–28]. Определяемые маркеры повреждения эпителиальных клеток включают в себя цитруллин, белки, связывающие жирные кислоты (I-FABP), α -глутатион S-трансферазу и клаудины. Целостность кишечного барьера у больных псориазом является темой многолетних исследований группы ученых из Варшавского медицинского университета (Польша). Методика исследования заключалась в определении концентрации клаудина-3 и I-FABP в крови 20 пациентов с хроническим псориазом и 20 здоровых лиц. Авторы сообщают, что у пациентов с псориазом концентрация клаудина-3 была выше, чем у второй группы. Также они имели повышенную концентрацию I-FABP в плазме [29]. Очередное исследование той же группы ученых включало 60 пациентов с псориазом и 30 здоровых пациентов контрольной группы. Исследование подтвердило предыдущий результат: концентрация клаудина-3 в плазме была значительно выше у пациентов с псориазом по сравнению с группой здоровых пациентов. Обнаружена положительная корреляция между концентрацией клаудина-3 и показателем PASI (*англ.* Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза), а также соотношением количества клаудина-3 и нейтрофилов к лимфоцитам [30]. Последующее исследование с включением 114 пациентов проходило методикой оценки сывороточного клаудина-3 (CLDN-3) и белка, связывающего жирные кислоты кишечника (I-FABP). Пациенты с псориазом и измененным кишечным

барьером, как и ранее, продемонстрировали более высокую активность заболевания, оцененную как клинически (по шкале PASI), так и лабораторно: данные пациенты имели также более высокие значения биомаркеров системного воспаления (отношение нейтрофилов к лимфоцитам, концентрация С-реактивного белка) [31].

Египетские ученые провели исследование, участие в котором приняли 53 пациента с псориазом и 40 здоровых людей из контрольной группы. Результаты исследования согласуются с данными коллег из Польши: группа с псориазом показала значительно более высокий уровень клаудина-3 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень клаудина-3 постепенно повышался с увеличением степени тяжести заболевания [32].

К диагностически значимым маркерам воспалительных изменений кишечной стенки относят фекальный кальпротектин, α 1-антитрепсин, IgA с секреторным компонентом и зонулин. Martin H. Stradner и соавт. в 2020 году опубликовали результаты исследования, в которое были включены 10 пациентов с псориатическим артритом. Пациенты получали пробиотики в течение 12 недель. Пробиотический комплекс включал в себя кукурузный крахмал, мальтодекстрин, фруктоолигосахарид P6, инулин P2, растительный белок и девять бактериальных штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Анализ фекального зонулина, α 1-антитрипсина и кальпротектина, а также периферическое иммунное фенотипирование выполняли на исходном уровне, через 12 недель и 12 недель после прекращения приема пробиотиков. Результатами исследования стало выявление у всех пациентов повышенного уровня маркера кишечной проницаемости зонулина, который коррелировал с частотой периферических клеток Th17. Кальпротектин, маркер воспаления кишечника, был повышен у 6 из 10 пациентов. Прием пробиотиков приводил к снижению активности заболевания и проницаемости кишечника. Однако эти эффекты не сохранялись после прекращения приема пробиотиков [33].

Таким образом, проанализированная нами литература привносит дополнительные сведения в понимание

роли нарушения проницаемости кишечного барьера при развитии и формировании псориаза. Для определения кишечной проницаемости применяются несколько методов оценки, в том числе определение биомаркеров (белки, связывающие жирные кислоты, клаудины, фекальный кальпротектин, α 1-антитрепсин, зонулин и др.). Ряд исследований, основывающихся на определении биомаркеров, доказывают корреляцию между нарушением микробиоты кишечника, проницаемостью кишечный барьеров и развитием псориаза, а также его тяжестью. Данное направление является перспективным относительно терапии пациентов с псориазом, включающей коррекцию микробиоты кишечника и проницаемости кишечной стенки.

Список литературы / References

- Davis SA, Narahari S, Feldman SR, Huang W, Pichardo-Geisinger RO, McMichael AJ. Top dermatologic conditions in patients of color: an analysis of nationally representative data. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11 (4): 466–73.
- Жукова О. В., Касихина Е. И. Эпидемиологические аспекты псориаза у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (5): 24–28. Zhukova O. V., Kasikhina E. I. Epidemiological aspects of psoriasis in children. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018; 17(5): 24–28. (in Russ.)
- Гончаров А. А., Долгих О. В. Иммунологические и генетические особенности патогенетической ассоциации псориаза и дисбиоза толстого кишечника. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11 (2): 237–248. Goncharov A. A., Dolgikh O. V. Immunological and genetic features of pathogenic association between psoriasis and colonic dysbiosis. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2021; 11 (2): 237–248. DOI: 10.15789/2220-7619-IAIG-1277.
- Hawro T, Maurer M, Hawro M, Kaszuba A, Cierpiatowska L, Królkowska M, Zalewska A. In psoriasis, levels of hope and quality of life are linked. *Arch Dermatol Res*. 2014; 306 (7): 661–6. DOI: 10.1007/s00403-014-1455-9.
- Олисова О. Ю., Гаранян Л. Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20 (4): 214–219. Olsova O. Yu., Garanyan L. G. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis – new facts. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2017; 20 (4). (in Russ.) DOI: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219.
- Гаус О. В., Ливзан М. А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–48. Gaus O. V., Livzan M. A. IBS: what do we know about the symptoms today? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–48. (in Russ.) DOI:10.26442/20751753.2019.8.190512.
- Ахмедов В. А., Гаус О. В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 143–148. Akhmedov V. A., Gaus O. V. The role of gut microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2019; 91 (2): 143–148. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051.
- Scalaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46 Suppl: S12–7. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849.
- Zhao X, Zeng H, Lei L, Tong X, Yang L, Yang Y, Li S, Zhou Y, Luo L, Huang J, Xiao R, Chen J, Zeng Q. Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *Int J Biol Sci*. 2021; 17 (3): 712–727. DOI: 10.7150/ijbs.45885.
- Perveen I, Rahman MM, Saha M, Rahman MM, Hasan MQ. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014; 33(3): 265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1.
- Muniz LR, Knosp C, Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol*. 2012; 3: 310. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00310.
- Bramhall M, Zaph C. Mastering gut permeability: New roles for old friends. *Eur J Immunol*. 2017; 47 (2): 236–239. DOI: 10.1002/eji.201646842.

- Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad Sci*. 2017; 1397 (1): 66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360.
- Rodgers LS, Beam MT, Anderson JM, Fanning AS. Epithelial barrier assembly requires coordinated activity of multiple domains of the tight junction protein ZO-1. *J Cell Sci*. 2013; 126 (Pt 7): 1565–75. DOI: 10.1242/jcs.113399.
- Ely PH. Is psoriasis a bowel disease? Successful treatment with bile acids and bioflavonoids suggests it is. *Clin Dermatol*. 2018; 36 (3): 376–389. DOI: 10.1016/j.clinidmatol.2018.03.011.
- Zhu MJ, Sun X, Du M. AMPK in regulation of apical junctions and barrier function of intestinal epithelium. *Tissue Barriers*. 2018; 6 (2): 1–13. DOI: 10.1080/21688370.2018.1487249.
- Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl)*. 2016; 6: 7–32. DOI: 10.2147/PTT.S64950.
- Hartssock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778 (3): 660–9. DOI: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulze JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov; 14: 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
- Groofjans J, Thuijls G, Verdarm F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2 (3): 61–9. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61.
- Gragg SE, Loneragan GH, Nightingale KK, Brichta-Harhay DM, Ruiz H, Elder JR, Garcia LG, Miller MF, Echeverry A, Ramirez Porras RG, Brashears MM. Substantial within-animal diversity of *Salmonella* isolates from lymph nodes, feces, and hides of cattle at slaughter. *Appl Environ Microbiol*. 2013; 79 (15): 4744–50. DOI: 10.1128/AEM.01020-13.
- Cai J, Chen H, Weng M, Jiang S, Gao J. Diagnostic and Clinical Significance of Serum Levels of D-Lactate and Diamine Oxidase in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019: 8536952. DOI: 10.1155/2019/8536952.
- Kurbatova A., Poluektova E., Demura T., Kuchumova S., Konkov M., Gorev M., Sheptulin A., Kogan E., Shifrin O., Ivashkin V. Cytokines and tight junction proteins expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 142 (5): 807.
- Fukunishi S, Sujishi T, Takeshita A, Ohama H, Tsuchimoto Y, Asai A, Tsuda Y, Higuchi K. Lipopolysaccharides accelerate hepatic steatosis in the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2014; 54 (1): 39–44. DOI: 10.3164/jcbrn.13-49.
- Barzał JA, Szczylik C, Rzepecki P, Jaworska M, Anuszewska E. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy-induced small bowel mucosal damage. *Acta Biochim Pol*. 2014; 61 (4): 615–31.
- Reisinger K. W., Derikx J. P., Thuijls G., van der Zee D. C., Brouwers H. A., van Bijnen A. A. Noninvasive measurement of intestinal epithelial damage at time of refeeding can predict clinical outcome after necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2013; 73: 209–13. DOI: 10.1038/pr.2012.160.
- Adriaanse M. P., Tack G. J., Passos V. L., Damoiseaux J. G., Schreurs M. W., van Wijck K. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 482–90. DOI: 10.1111/apt.12194.
- Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P. G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weightloss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020; 20 (1): 108. DOI: 10.1186/s12902-020-00594-5.
- Sikora M, Chrabaszcz M, Maciejewski C, Zaremba M, Waśkiel A, Olszewska M, Rudnicka L. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018; 45 (12): 1468–1470. DOI: 10.1111/1346-8138.14647.
- Sikora M, Chrabaszcz M, Waśkiel-Burnat A, Rakowska A, Olszewska M, Rudnicka L. Claudin-3 – a new intestinal integrity marker in patients with psoriasis: association with disease severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33 (10): 1907–1912. DOI: 10.1111/jdv.15700.
- Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Giebulitowicz J, Samborowska E, Jazwiec R, Dadlez M, Olszewska M, Rudnicka L. Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 237–243. DOI: 10.2147/JIR.S292544.
- Ahmed A., El Dakrory F., Hendawy S., Shaaban N. Assessment of Serum Level of Claudin-3 and Its Association with Disease Severity in Patients with Psoriasis Vulgaris. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2021; 83 (1): 1155–1161. DOI: 10.21608/ejhm.2021.161770.
- Haidmayer A, Bosch P, Lackner A, D'Orazio M, Fessler J, Stradner MH. Effects of Probiotic Strains on Disease Activity and Enteric Permeability in Psoriatic Arthritis-A Pilot Open-Label Study. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2337. DOI: 10.3390/nu12082337.

Статья поступила / Received 12.10.2021

Получена после рецензирования / Revised 18.10.2021

Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Сведения об авторах

Правдина Ольга Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

Екимов Илья Николаевич, студент VI курса педиатрического факультета

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

Автор для переписки: Екимов Илья Николаевич, E-mail: ekimov_ilia@mail.ru

About authors

Pravdina Olga V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology

Ekimov Ilya N., 6th year student of Faculty of Pediatrics. E-mail: ekimov_ilia@mail.ru

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Ekimov Ilya N., E-mail: ekimov_ilia@mail.ru

Для цитирования: Екимов И. Н., Правдина О. В. Роль повреждения кишечного барьера в развитии псориаза. *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-34-37>

For citation: Ekimov I. N., Pravdina O. V. Role of damage to intestinal barrier in development of psoriasis. *Medical alphabet*. 2021; (35): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-34-37>

К вопросу о сочетанной форме эхинококкоза (клиническое наблюдение)

А. Б. Кривошеев¹, П. П. Хавин², Л. А. Хван², Т. В. Ермаченко², Д. В. Морозов², Н. В. Кузьминых³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

³ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена описанию случая эхинококкоза внутренних органов. Представлен алгоритм диагностики, лечения и контроля данного заболевания. Эхинококкоз внутренних органов не является редкой патологией, однако часто верифицируется на поздней стадии. Заболевание после радикального лечения склонно к рецидиву.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эхинококкоз внутренних органов, поражение печени и легких, оперативное лечение, рецидив.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On combined form of echinococcosis (clinical observation)

A. B. Krivosheev¹, P. P. Khavin², L. A. Khvan², T. V. Ermachenko², D. V. Morozov², N. V. Kuzminykh³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

³City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the description of the case of echinococcosis of internal organs. An algorithm for the diagnosis, treatment and control of this disease is presented. Echinococcosis of internal organs is not a rare pathology; however, it is often verified at a late stage. The disease after radical treatment is prone to relapse.

KEY WORDS: echinococcosis of internal organs, liver and lung damage, surgical treatment, relapse.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Эхинококкоз человека относится к тяжелым паразитарным заболеваниям, характеризующимся деструктивными поражениями печени, легких и других органов, аллергизацией организма, тяжелыми осложнениями, нередко приводящими к инвалидизации и летальному исходу [1]. Возбудитель эхинококковой болезни, или эхинококкоза человека, был описан Batsch в 1786 и Rudolphi в 1810 годах [2], им является личиночная стадия цепня *Echinococcus granulosus*, относящегося к семейству *Taeniidae* [3,4]. При данном заболевании наиболее часто регистрируется поражение печени. Вместе с тем сообщается и о сочетанных формах эхинококкоза, при которых наблюдается поражение печени и других органов, главным образом легкого [5]. По данным С. В. Минаева и соавт. [6], с 1985 по 2015 год наблюдали изолированное поражение печени в 57,2% случаев, легочный эхинококкоз отмечен у 24,6% пациентов, сочетанные формы заболевания были обнаружены у 32,1% больных.

Эхинококкоз внутренних органов не является редкой патологией. Однако клиническая картина может быть крайне вариабельной и на ранних стадиях – малозаметной. Симптоматика заболевания в значительной мере зависит от локализации процесса, что значительно затрудняет диагностику, особенно на ранней стадии процесса. Наблюдали пациентку с сочетанной формой эхинококкоза, у которой было выявлено поражение печени и легкого.

Приводим наше **наблюдение**. Больная *Ш.*, 51 год, поступила в терапевтическое отделение клиники 24.09.2016 с предварительным диагнозом «внебольничная правосторонняя пневмония средней степени тяжести».

При поступлении: жалобы на общую слабость, потливость, одышку при физической нагрузке, сухой кашель,

повышение температуры до 37,5 °С в вечернее время. Ухудшение состояния в течение недели. Внезапно на фоне полного благополучия появилось общее недомогание, при котором прогрессивно нарастала немотивированная слабость, появились першение в горле, а затем сухой кашель, респираторные расстройства, повысилась температура до 37,5 °С. Самостоятельно принимала лазолван и парацетамол. Особого эффекта от лечения не отметила. Обратилась к участковому терапевту в поликлинику. Дано направление на госпитализацию.

Из анамнеза известно, что у больной имеется отягощенная наследственность по артериальной гипертонии, а также медикаментозная аллергия на тетрациклин, пенициллин и левомицетин. Длительно страдает бронхиальной астмой, обострения – почти ежегодно. Принимает симбикорт 4,5/160 мкг два раза в день и беродуал по требованию. Не курит, алкоголь и наркотики не употребляет. Вирусный гепатит и туберкулез отрицает.

Физикальное обследование. При поступлении состояние удовлетворительное. Кожа телесного цвета, видимые слизистые розовые. Рост 164 см, масса тела 64 кг, ИМТ 23,8 кг/м², телосложение нормостеническое, подкожно-жировая клетчатка и мышечная системы развиты умеренно. Щитовидная железа обычных размеров, лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания, голосовое дрожание не изменено. Перкуторно по всем полям легочной звук. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, справа в проекции S₉, дыхание ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологиче-

ские тоны и шумы не выслушиваются. Пульс 86 в минуту, ЧСС 86 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову $10 \times 8 \times 6$ см. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Результаты обследования. *Общий анализ крови:* эритроциты – $5,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 137 г/л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$, тромбоциты – $339 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 56%, лимфоциты – 32%, моноциты – 4%, СОЭ – 10 мм/ч. *Общий анализ мочи:* цвет желтый, прозрачная, плотность – 1015, лейкоциты – 0–1 в п.з., эритроциты – 0–1 в п.з., слизь (++) ураты (+), эпителий – 1–2 в п.з. *Анализ мокроты:* слизистая, лейкоциты – 10–15 в п.з., эпителиальные клетки – б/к, альвеолярные клетки – 30–40 в п.з. *Биохимия крови:* общий билирубин – 11,0 ммоль/л, прямой билирубин – 2,0 ммоль/л, АлАТ – 0,35 мкмоль/л, АсАТ – 0,25 мкмоль/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 25 г/л, СРБ – 12 г/л; общий холестерин – 4,4 ммоль/л; триглицериды – 0,86 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 4,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,8 ммоль/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, фибриноген – 2,7 г/л, протромбиновый индекс – 87%, щелочная фосфатаза – 135 г/л, креатинин – 65 ммоль/л, мочевина – 6,6 г/л, мочевая кислота – 263 ммоль/л.

Результаты инструментального обследования. *ЭКГ.* Ритм синусовый, ЧСС 88 в минуту, гипертрофия левого желудочка. *Спирометрия.* Фоновые показатели: ОФВ₁ – 189 мл (норма – 264 мл), 72%, индекс Тифно – 76,5 (норма – 81,1), 94%. Проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг; четыре дозы): ОФВ₁ – 193 мл, 73%, индекс Тифно – 92,8, 114%. Заключение: очень легкое нарушение вентиляции легких по обструктивному типу, проба отрицательная. *Компьютерная томография грудной клетки.* Справа в S₉ округлое образование однородное с четкими контурами, размер 8–9 см (рис. 1). Заключение: периферическое доброкачественное образование правого легкого (киста, эхинококкоз?). *Ультрасонография органов брюшной полости.* Размеры печени не изменены, контуры ровные, четкие, эхо-структура гомогенная, в правой доле печени (S₈) локалируется многокамерное экзогенное



Рисунок 1. КТ грудной клетки. Киста правого легкого.



Рисунок 2. Ультрасонография органов брюшной полости. Киста правой доли печени.



Рисунок 3. КТ органов брюшной полости. Множественные кисты правой доли печени.

образование размерами 59×51 мм. Заключение: эхинококковая киста печени (рис. 2). *Компьютерная томография органов брюшной полости.* В паренхиме правой доли печени (S₈) визуализированы неправильной округлой формы с довольно четкими контурами образования размером $63 \times 52 \times 51$, $41 \times 19 \times 24$ и $41 \times 26 \times 21$ мм (рис. 3). Заключение: множественные жидкостные образования (кисты) правой доли печени (эхинококкоз?).

Полученные результаты инструментальных методов требовали дополнительного специального дообследования для подтверждения паразитарной патологии заболевания. Проведен иммуноферментный тест по определению IgG на эхинококкоз. Использован набор реагентов «Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Результат положительный, что подтверждало инфекционный характер заболевания.

Консультация торакального хирурга. По результатам обследования, у больной – эхинококкоз печени и правого легкого. Показано оперативное лечение. Выставлен клинический диагноз: L98.4; кистозное поражение правого легкого и правой доли печени паразитарной этиологии (эхинококкоз), стадия начальных проявлений, неосложненное течение. Бронхиальная астма, смешанный вариант (инфекционно-зависимая, экзогенная), среднетяжелое течение, межприступный период, ДН I.

22.10.2016 проведена открытая эхинококкэктомия нижней доли правого легкого. Результаты гистологического исследования соответствуют эхинококкозу легких. Послеоперационный период протекал без осложнений. 06.11.2017 сделана контрольная компьютерная томография органов грудной клетки. Заключение: состояние после нижней лобэктомии правого легкого. Данных за очаговые и инфильтративные изменения легких, объемные образования средостения не получено (рис. 4). Рецидив эхинококкоза легких не зарегистрирован. Больная направлена в гепатологический центр на оперативное лечение. 22.06.2018 проведена лапаротомия – эхинококкэктомия. Послеоперационный период без осложнений. Результаты гистологического исследования соответствуют эхинококкозу печени. Контрольное обследование в ноябре 2020 года. Пациентка активных жалоб не предъявляет. 06.11.2020 проведена КТ грудной клетки и органов брюшной полости: Состояние после нижнедолевой лобэктомии справа, грубый постоперационный пневмофиброз базальных отделов правого легкого, локальный поствоспалительный пневмофиброз в S_{1,2,3,4,5} левого легкого. Печень обычной формы, контуры четкие, не увеличена. Структура паренхимы печени неоднородна, в сегменте S₈ определяется округлой конфигурации аваскулярное жидкостное (+14 HU) образование с четкими контурами размером $28 \times 20 \times 21$ мм (рис. 5). Заключение: киста печени, рецидив эхинококкоза печени.

Представленное нами наблюдение позволяет обсудить ряд вопросов, касающихся эхинококкоза внутренних органов. Во-первых, по данным отечественных авторов [1, 6, 7], заметно чаще – более чем в половине случаев как орган-мишень в патологический процесс изолированно вовлекается печень. Сочетанные формы заболевания регистрируются реже – в 20,0–32,1% случаев [6, 7], преимущественно наблюдается поражение печени и легких. Во-вторых, при верификации сочетанных форм эхинококкоза внутренних органов естественно возникает вопрос о первичном очаге поражения. В нашем случае, вероятно, первичный очаг эхинококкоза сформировался в печени. Косвенно об этом может свидетельствовать тот факт, что в печени было обнаружено множественное поражение (верифицировано три кисты), а также наблюдался рецидив заболевания. Печень в большинстве случаев



Рисунок 4. КТ грудной клетки. Состояние после нижней лобэктомии правого легкого.



Рисунок 5. КТ органов брюшной полости. Киста печени. Рецидив эхинококкоза печени.

является органом-мишенью при данном заболевании, особенно при изолированном поражении. Обычно эхинококковые кисты локализуются в правой доле печени, их величина может сильно варьировать, что подтверждается нашим наблюдением. Необходимо учитывать и клиническую картину заболевания. Чаще всего первыми симптомами при эхинококкозе печени являются боли различного характера в правом подреберье, нередко имитирующие обострение хронического холецистита. Может наблюдаться гепатомегалия, печень при этом становится болезненной, иногда регистрируется желтуха [5]. Вместе с тем при сочетанном поражении печени и легких клинические проявления со стороны органов дыхания становятся более выраженными [7]. Симптомы могут быть очень вариabельными и характеризовать другую патологию. В нашем наблюдении у пациентки подозревалась внебольничная пневмония. Следует отметить, что клинические симптомы заболевания со стороны печени и нарушение лабораторных показателей ее функции не выявлены. Вместе с тем нельзя исключить и одновременное поражение печени и легкого. Алгоритм диагностики эхинококкоза внутренних органов в настоящее время четко отработан. Это проведение унифицированных лучевых методов обследования (рентген грудной клетки, ультрасонография органов брюшной полости, компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости). При верификации объемных образований необходимо иммуноферментное обследование для подтверждения паразитарного происхождения заболевания.

P. S. Эхинококкоз внутренних органов не является редким заболеванием и регистрируется в различных регионах Российской Федерации. Представленное наблюдение может иметь неоднозначную трактовку, особенно по первичному поражению внутренних органов. В этом отношении некоторые положения в обсуждении могут быть противоречивыми, но это – наша точка зрения по данной проблеме. Мы будем благодарны вам за отзывы и готовы к диалогу по данной проблеме. Если у вас имеются подобные наблюдения, опубликуйте их. Это позволит лучше понять особенности клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических проявлений эхинококкоза внутренних органов и улучшить его раннюю диагностику.

*С уважением от коллектива авторов, профессор
А. Б. Кривошеев*

Список литературы / References

- Черникова Е. А., Ермакова Л. А., Козлов С. С. Эхинококкозы: подходы к лечению. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014; 1: 52–56. Chernikova E. A., Ermakova L. A., Kozlov S. S. Echinococcosis: approaches to treatment. Infectious Diseases: News, Opinions, Education. 2014; 1: 52–56.
- Товбин Н. 1859. Цит. по Н. И. Кашину. О пузырчатых кистах при гидатиде. М.: 1862: 46. Tovbin N. 1859. Quoted according to N. I. Kashin. About bladder cysts with hydatids. M.: 1862: 46.
- Скипенко О. Г., Паршин В. Д., Шатверян Г. А. и др. Эхинококкоз печени: современные тенденции в хирургической практике. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 4: 34–39. Skipenko O. G., Parshin V. D., Shatveryan G. A. Echinococcosis of the liver: current trends in surgical practice. Annals of Surgical Hepatology. 2011; 4: 34–39.
- Минаев С. В., Герасименко И. Н., Быков Н. И., Тимофеев С. В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени в детском возрасте. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2013; 1: 71–74. Minaev S. V., Gerasimenko I. N., Bykov N. I., Timofeev S. V. Modern approaches in the treatment of liver echinococcosis in childhood. Bulletin of surgery n.a. I. I. Grekov. 2013; 1: 71–74.
- Дейнека И. Я. Эхинококкоз человека. М.: Медицина. 1968. Deineka I. Ya. Echinococcosis of a human. M.: Medicine. 1968.
- Минаев С. В., Машенко А. Н., Айдемиров А. Н. и др. Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2018; 7 (151): 35–38. Minaev S. V., Mashchenko A. N., Aydemirov A. N. and other Epidemiological characteristics of echinococcosis among the adult and child population of the Stavropol Territory. Doctor.Ru. Gastroenterology. 2018; 7 (151): 35–38.
- Шангареева Р. Х. Эхинококкоз печени у детей. Роль консервативной терапии. Практическая медицина. Гастроэнтерология. 2014; 1 (77): 78–83. Shangareeva R. Kh. Echinococcosis of the liver in children. The role of conservative therapy. Practical medicine. Gastroenterology. 2014; 1 (77): 78–83.

Статья поступила / Received 11.10.2021
Получена после рецензирования / Revised 08.11.2021
Принята в печать / Accepted 09.11.2021

Сведения об авторах

Кривошеев Александр Борисович, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского¹. E-mail: krivosheev-ab@narod.ru
Хавин Павел Петрович, к.м.н., врач высшей категории, пульмонолог, врач-консультант². E-mail: khavi100749@mail.ru
Хван Людмила Алексеевна, врач высшей категории, зав. отделением гастроэнтерологии². E-mail: khvanlydmila@yandex.ru
Ермаченко Тамара Викторовна, врач высшей категории, зав. отделением пульмонологии². E-mail: ermt@mail.ru
Морозов Дмитрий Вильевич, к.м.н., врач высшей категории, зав. отделением патоморфологии². E-mail: mdvii07@mail.ru
Кузьминых Нина Викторовна, врач высшей категории отделения лучевой диагностики³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

³ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Автор для переписки: Кривошеев Александр Борисович.
E-mail: krivosheev-ab@narod.ru

About authors

Krivosheev Alexander B., DM SCI (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy n.a. prof. G. D. Zalesky¹. E-mail: krivosheev-ab@narod.ru
Khavin Pavel P., PhD Med, physician of superior expert category, pulmonologist, consulting physician². E-mail: khavi100749@mail.ru
Hvan Lyudmila A., physician of superior expert category, head of Dept of Gastroenterology². E-mail: khvanlydmila@yandex.ru
Ermachenko Tamara V., physician of superior expert category, head of Dept of Pulmonology². E-mail: ermt@mail.ru
Morozov Dmitry V., PhD Med, physician of superior expert category, head of Dept of Pathomorphology². E-mail: mdvii07@mail.ru
Kuzminykh Nina V., physician of superior expert category at Dept of Radiation Diagnostics³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

³City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Krivosheev Alexander B. E-mail: krivosheev-ab@narod.ru

Для цитирования: Кривошеев А. Б., Хавин П. П., Хван Л. А., Ермаченко Т. В., Морозов Д. В., Кузьминых Н. В. К вопросу о сочетанной форме эхинококкоза (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2021; (35): 38–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-38-40>

For citation: Krivosheev A. B., Khavin P. P., Hvan L. A., Ermachenko T. V., Morozov D. V., Kuzminykh N. V. On combined form of echinococcosis (clinical observation). Medical alphabet. 2021; (35): 38–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-38-40>



Какое НПВС выбрать при болевом синдроме у полиморбидных пациентов?

А. П. Переверзев

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

РЕЗЮМЕ

Полиморбидный пациент – это больной с наличием нескольких синхронно протекающих заболеваний в различных стадиях и фазах своего развития. У пациентов с полиморбидной патологией статистически достоверно почти в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) = 2,41; $p = 0,01$) чаще отмечается болевой синдром, который не только снижает качество их жизни, но и может провоцировать развитие других заболеваний (например, депрессии, артериальной гипертензии и т.д.), что будет способствовать прогрессированию полиморбидности. Лица с распространенным хроническим болевым синдромом имели значительно повышенный риск летального исхода как от всех причин (отношение рисков [ОР] = 1,95; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,26–3,03), так и от сердечно-сосудистых причин (ОР = 2,72; 95% ДИ: 1,41–5,26) по сравнению с пациентами без хронической боли. Следовательно, для улучшения прогноза и качества жизни пациента как острую, так и хроническую боль необходимо обязательно лечить с помощью немедикаментозных (лечебная физкультура, тейпирование, виртуальная реальность и т.д.) и медикаментозных средств. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются препаратами первой линии терапии болевого синдрома легкой и умеренной степени тяжести. Рациональный выбор НПВС у пациентов с полиморбидностью может быть затруднен вследствие наличия нозологий, ограничивающих их применение, или состояний, являющихся фактором риска развития осложнений лекарственной терапии. Автор рассматривает основные подходы к выбору оптимального НПВС у полиморбидных пациентов, а также обосновывает эффективность и безопасность применения у данных лиц оригинального мелоксикама (Мовалис®, «Берингер Ингельхайм Интернешнл»).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нестероидные противовоспалительные средства, безопасность, полиморбидность, лечение, мелоксикам.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Which NSAID to choose for treatment of pain syndrome in polymorbid patients?

A. P. Pereverzev

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

A polymorbid patient is a patient with several diseases occurring simultaneously at different stages and phases of their development. Patients with polymorbid pathology have a statistically significant almost 2.5 times higher risk (odds ratio [OR] = 2.41; $p = 0.01$) of pain syndrome and other diseases (for example, depression, arterial hypertension, etc.), which will contribute to the progression of polymorbidity. Individuals with chronic pain have a significantly increased risk of all causes' death (hazard ratio [HR] = 1.95; 95% confidence interval [CI]: 1.26–3.03) and cardiovascular causes (RR = 2.72; 95% CI: 1.41–5.26) compared to patients without chronic pain. Therefore, in order to improve the prognosis and quality of life of the patient, both acute and chronic pain must be treated with non-pharmacological (exercise therapy, taping, virtual reality, etc.) and pharmacological methods. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line treatment for mild to moderate pain. The rational choice of NSAIDs in polymorbid patients can be difficult due to the presence of pathologies that limit their use or conditions that are risk factors of complications of drug therapy. In this article, the author present approaches to choosing the optimal NSAID in polymorbid patients, and justify efficacy and safety of administration of original meloxicam in these individuals (Movalis®, Boehringer Ingelheim International).

KEY WORDS: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, safety, polymorbidity, treatment, meloxicam.

CONFLICT OF INTERESTS. The author declares no conflict of interest

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Введение

Полиморбидный пациент – это больной с наличием нескольких синхронно протекающих заболеваний в различных стадиях и фазах своего развития [1].

Полиморбидность – частое явление в клинической практике. Среди пациентов в возрасте 40–64 лет распространенность полиморбидной патологии составляет от 30 до 58 %, увеличиваясь до 55–98 % среди пациентов пожилого и старческого возраста [2–6].

При этом у пациентов с полиморбидной патологией статистически достоверно почти в 2,5 раза (отношение шансов [ОШ] = 2,41; $p = 0,01$) чаще отмечается болевой синдром, который не только снижает качество их жизни, но и может провоцировать развитие других заболеваний

(например, депрессии, артериальной гипертензии и т.д.), что будет способствовать прогрессированию полиморбидности [3].

Так, по одним данным S. R. Currie и соавт. и S. M. Banks и соавт. [7, 8], до 50 % пациентов с той или иной формой хронической боли проявляют симптомы тревоги и депрессии, в то время как по другим [9], их число превышает 75 % [7–9].

Механизмы развития артериальной гипертензии и гипертонической болезни у пациентов с хроническим болевым синдромом изучены недостаточно, однако в исследовании Tromsø [10] с участием 8204 пациентов показано, что, по сравнению с пациентами, у которых боль отсутствовала, у пациентов с хронической болью

были снижены вариабельность сердечного ритма и чувствительность барорефлекса. По всей видимости, данные изменения в совокупности с выбросом катехоламинов и способствуют развитию АГ у пациентов с хронической болью [10].

Представленные выше факторы вместе негативно сказываются на прогнозе пациентов с полиморбидной патологией и болевым синдромом, что подтверждено результатами исследования Н. I. Andersson [11], где продемонстрировано, что лица с распространенным хроническим болевым синдромом имели значительно повышенный риск летального исхода как от всех причин (отношение рисков [ОР] = 1,95; 95 % доверительный интервал [ДИ]: 1,26–3,03) так и от сердечно-сосудистых причин (ОР = 2,72; 95 % ДИ: 1,41–5,26) по сравнению с пациентами без хронической боли [11].

Следовательно, для улучшения прогноза и качества жизни пациента как острую, так и хроническую боль необходимо лечить с помощью немедикаментозных (лечебная физкультура, тейпирование, виртуальная реальность и т. д.) и медикаментозных средств [12, 13].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются препаратами первой линии терапии болевого синдрома легкой и умеренной степени тяжести [13].

Однако, несмотря на всю эффективность, применение данной группы препаратов может быть ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных и с летальным исходом, которые обусловлены механизмом действия НПВС – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ).

В организме человека обнаружены две изоформы ЦОГ [15]:

- ЦОГ-1 – важный компонент реакций агрегации тромбоцитов, защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и регуляции скорости клубочковой фильтрации гемодинамики в почках;
- ЦОГ-2 – участвует в воспалительной реакции.

Селективность блокады определенной изоформы ЦОГ и химическая структура НПВС являются наиболее важными факторами, определяющими их эффективность и потенциальные риски [15]. Например, блокада ЦОГ-1 неселективными НПВС или высокоселективными ингибиторами ЦОГ-1 (например, ацетилсалициловая кислота, АСК) повышает риск развития гастропатий, эзофагитов, энтеритов, колитов, нарушений функции почек и других осложнений [15]. Прием высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт и других [15].

В литературе также описаны также другие нежелательные реакции на фоне приема НПВС, механизм развития многих из которых требует дальнейшего изучения и уточнения: нарушения синтеза коллагена, соединительной ткани (диклофенак, индометацин, фенилбутазон); поражение печени (нимесулид), почек;

развитие симптомов, напоминающих астму; нарушение кроветворения; агранулоцитоз; апластическая анемия и другие [15–20].

Таким образом, рациональный выбор НПВС у пациентов с полиморбидностью может быть затруднен вследствие наличия нозологий, ограничивающих их применение, или состояний, являющихся фактором риска (ФР) развития осложнений лекарственной терапии (см. табл.) [21–26].

Для облегчения выбора оптимального НПВС у полиморбидных пациентов двумя группами экспертов были подготовлены клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» [1], а также клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [21].

Оба документа говорят о том, что рациональное применение НПВС базируется на активном выявлении ФР и стратификации пациентов в соответствии с ними на группы низкого, умеренного и высокого риска развития осложнений в первую очередь со стороны ЖКТ и ССС, а также указывается на необходимость учета преимуществ отдельных препаратов в аспекте плейотропных эффектов, эффективности и безопасности (см. табл.) [21–26].

Авторы выделяют три основных схемы выбора НПВП:

- низкий риск развития осложнений со стороны ССС и ЖКТ – возможно назначение любых НПВП, медикаментозная профилактика не требуется;
- умеренный риск развития осложнений со стороны ССС и ЖКТ – рекомендуется назначение наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики НР со стороны ЖКТ ингибиторами протонной помпы (ИПП) и (или) ребамипидом;
- высокий и очень высокий риск развития осложнений со стороны ССС и ЖКТ – рекомендуется применение НПВП с наименьшим риском НР со стороны ССС и ЖКТ на фоне обязательной медикаментозной профилактики осложнений со стороны ЖКТ ингибиторами протонной помпы и (или) ребамипидом [1, 21].

Однако назначение ИПП у пациентов с полиморбидной патологией не всегда возможно, например, если пациент уже принимает некоторые антиретровирусные (атазанавир, нелфинавир) и противогрибковые (позаконазол) препараты или имеет гиперчувствительность к ИПП в анамнезе. Также прием ИПП имеет ограничение по длительности (4–8 недель) и может быть ассоциирован с повышенным риском серьезных НР, таких как нарушение когнитивных функций, деменция, инфекционные осложнения (в том числе пневмонии, инфекции, вызванной *Clostridium difficile* и др.), остеопороз, остеопоротические переломы, дефицит электролитов (гипомагниемия) и витаминов (дефицит витамина В₁₂), нефрит и др. [26, 27]. Развитие представленных в предыдущем предложении потенциальных осложнений

фармакотерапии ИПП, превышение длительности приема требуют отмены данной группы ЛС, однако в имеющихся в настоящий момент рекомендациях по применению НПВС и нозологиях, являющихся показанием к назначению ИПП, отсутствуют рекомендации по научно обоснованной отмене или снижении дозы ИПП, в связи с чем экспертами рабочей группы под председательством д. м. н., проф. О. Н. Ткачева, проф., д. м. н., акад. РАН И. В. Маева, проф., д. м. н., член-корр. РАН Д. А. Сычева был подготовлен протокол депрескрайбинга ИПП (планового и контролируемого процесс снижения дозы или прекращения приема ИПП, если их прием может нанести вред и [или] не приносит пользы) [28].

Авторы выделяют следующие показания для депрескрайбинга ИПП у пациентов, принимающих НПВП:

- сопутствующая терапия у пациентов, принимающих НПВП (при условии прекращения приема НПВП и отсутствия эрозивных, язвенных и других дефектов и [или] морфологических изменений слизистой, требующих продолжения приема ИПП при эндоскопическом исследовании);
- лечение НПВП-ассоциированного неосложненного эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ в течение 4 недель (при условии прекращения приема НПВП, эндоскопически-подтвержденной эпителизации эрозий и [или] рубцевания язвенного дефекта, а также при стойком купировании клинической симптоматики) [28].

Противопоказаниями к депрескрайбингу ИПП являются: пищевод Баррета; рефлюкс-эзофагит степени С или D (по Лос-Анджелесской классификации) до эпителизации эрозий и стойкого купирования клинической симптоматики; кровотечение из язв ЖКТ в анамнезе; осложненное течение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе; серьезные патологические состояния, связанные с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера – Эллисона, синдром идиопатической секреции соляной кислоты, системный мастоцитоз и др.); прием любых НПВП пациентами, которым показано их применение в комбинации с ИПП в том случае, если не произведена отмена НПВП; прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (в рамках профилактики сердечно-сосудистых событий), в том числе в составе двойной или тройной антитромботической терапии, когда показано ее совместное применение с ИПП; прием антикоагулянта в комбинации с антиагрегантом (-ами), когда показано ее совместное применение с ИПП; прием ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в виде монотерапии или прием антикоагулянта (варфарина или нового НОАК) ранее, чем через 8 недель терапии ИПП и (или) наличие эрозий или язвенных дефектов по данным ЭГДС, проведенной перед процедурой депрескрайбинга, и (или) при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; прием глюкокортикоидов.

Таблица
Факторы риска развития НР со стороны некоторых органов и систем органов при применении НПВС [21–26]

Орган / система органов	Фактор риска	Величина риска
ЖКТ	Наличие в анамнезе ЯБЖ и ДПК, ЖКК или перфорации. Совместный прием АНД и (или) антикоагулянтов	Высокий
	Возраст > 65 лет, диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	Умеренный
	Нет ФР	Низкий
ССС	Наличие в анамнезе заболеваний ССС, в том числе ИМ, ОКС, ЧКВ, операции стентирования и (или) шунтирования на сосудах, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН, подтвержденный гемодинамически значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий	Очень высокий
	Наличие в анамнезе осложненного СД, ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	
	ОХС ≥ 8 ммоль/л, или ЛПНП > 6 ммоль/л, или АД ≥ 180/100 мм рт. ст.)	Высокий
	ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²)	
СД 2 типа без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1 типа без ФР)	Умеренный	
	5 ≤ SCORE < 10%	Низкий
	1 ≤ SCORE < 5%	
	SCORE < 1%	Низкий
Почки	Пожилый возраст (> 65 лет); Наличие в анамнезе АГ, СН, атеросклероза, сопутствующего заболевания почек (в т.ч. снижение СКФ)	Н/Д
	Дегидратация Назначение НПВС на фоне приема комбинации иАПФ/БРА + диуретики Гипоальбуминемия (при наличии сопутствующей гиперурикемии)	
Печень	Возраст > 50 лет Женский пол	Н/Д
	Сопутствующее заболевание печени Избыточное употребление алкоголя	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АНД – ацетилсалициловая кислота в низких дозах, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ГК – глюкокортикостероиды, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС – общий холестерин в сыворотке крови, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НПВС – нестероидное противовоспалительное средство, н/д – нет данных, СН – сердечная недостаточность, ССС – сердечно-сосудистая система, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака. ФР – фактор риска, ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ХБП – хроническая болезнь почек, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, SCORE (англ. Systematic COronary Risk Evaluation) – шкала для оценки.

При принятии положительного решения о депрескрайбинге ИПП рекомендуются следующие режимы:

- одномоментное прекращение приема препарата;
- тэйперинг (снижение суточной дозы на 50% за счет перехода с двукратного приема на однократный либо уменьшение в два раза разовой дозы ЛП) с возможной последующей отменой препарата [28].

Применение протоколов депрескрайбинга ИПП в клинической практике позволит снизить риски межлекарственных взаимодействий, нежелательных реакций, побороться с полипрагмазией и повысить приверженность пациентов лечению за счет уменьшения количества принимаемых ЛП.

Для снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы авторы клинических рекомендаций советуют специалистам практического здравоохранения обратить внимание пациентов на необходимость соблюдения здорового образа жизни, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя, нормализации, при соответствующих показаниях, массы тела, а также своевременную диагностику и медикаментозную коррекцию уровня артериального давления и дислипидемии [1, 21].

Еще один важный фактор, которого лишь вскользь касаются авторы рекомендаций по вопросам применения НПВП у полиморбидных пациентов [1], это их потенциальные межлекарственные взаимодействия, например с ацетилсалициловой кислотой, в том числе в низких дозах (АНД). По данным целого ряда работ [29, 30], прием некоторых НПВП (например, ибупрофена, напроксена, индометацина) одновременно с ацетилсалициловой кислотой может снижать ее антиагрегантную активность за счет конкуренции за связывание с ЦОГ-1, что, в свою очередь, может увеличить риски тромботических осложнений у пациентов [1, 21, 29, 30].

Следовательно, важным критерием рационального выбора НПВП у полиморбидных пациентов является подбор препарата с минимальным риском взаимодействия с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах (АНД) и другими ЛС.

Подводя итог вышесказанному, необходимо подчеркнуть, что рациональный выбор НПВП является строго персонализированным индивидуальным и основывается на положительном отношении пользы и риска с учетом фармакодинамических и фармакокинетических характеристик НПВП, его селективности в отношении изоформ ЦОГ (нужен препарат – «золотая середина», то есть преимущественный, а не высокоселективный ингибитор ЦОГ-2), сопутствующей патологии (заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и др.), потенциальных межлекарственных взаимодействий, демографических, национальных, и иных особенностей пациента (возраст, пол, наличие беременности, личные предпочтения и иных значимых факторов, не ассоциированных с соматическим и психическим состоянием пациента (стоимость курса лечения, личные предпочтения врача и др.) [15, 30–33].

Одним из НПВС, который подходит подавляющему числу пациентов с полиморбидной патологией, является мелоксикам (Мовалис®, «Берингер Ингельхайм Интернешнл»). Мелоксикам относится к НПВП с преимущественно селективным ингибированием ЦОГ-2 (ЦОГ-2 / ЦОГ-1 ~ 3–5/1), что обуславливает его высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкий риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений [32, 33].

В клиническом исследовании анальгетической эффективности мелоксикама В. Auvinet и соавт. [34], в котором приняли участие 113 пациентов, было показано статистически значимое ($p < 0,01$) снижение интенсивности боли, оцениваемое по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), уже через 30 минут после приема препарата [34].

В исследовании IMPROVE были показаны клинические преимущества мелоксикама перед другими НПВП, такими как целекоксиб, рофекоксиб, диклофенак, напроксен, ибупрофен, пироксикам [35]. Количество пациентов, которым в процессе исследования не потребовалось переключение на другой препарат, для мелоксикама составило 66,8%, а для других НПВП – 45,0% [35].

В другом исследовании М. А. Isiordia-Espinoza и соавт. [36] было показано, что мелоксикам в рамках периоперационного применения с целью премедикации перед операцией экстракции зуба показал более высокую эффективность в снижении болевого синдрома по ВАШ, чем трамадол 50 мг [36].

Мелоксикам входит в клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» [1], а также клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» и может быть рекомендован к назначению пациентам с умеренным риском развития осложнений со стороны ЖКТ без сопутствующей профилактики НР со стороны верхних отделов ЖКТ ИПП или ребамипидом [21].

Дело в том, что частота развития новых случаев кровотечений из верхних отделов ЖКТ на 1000 пациенто-лет при приеме Мовалиса® составляет всего 2,17, что на порядок ниже по сравнению с кеторолаком (25,78), индометацином (23,17), теноксикамом (11,22), пироксикамом (10,29) и диклофенаком (7) [37, 38].

Важно, что благоприятный профиль безопасности мелоксикама со стороны ЖКТ сохраняется даже на фоне длительного его применения. Так, прием препарата в суточной дозе 15 мг в течение 18 месяцев у 357 пациентов с ревматоидным артритом был ассоциирован с частотой развития серьезных НР со стороны ЖКТ всего на 0,8% [39, 40]!

В еще одной крайне любопытной работе [41], ретроспективном анализе 42 389 случаев серьезных НР, ассоциированных с приемом различных НПВП, которые были направлены в специализированную базу Франции с 2002 по 2006 год, было показано, что скорректированное на возраст и пол отношение шансов (ОШ) развития НР

со стороны ЖКТ, печени, почек и ССС для мелоксикама составило: 2,26 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,53–9,66); 0,89 (95 % ДИ: 0,21–3,80); 1,65 (95 % ДИ: 0,39–7,09) и 0 (!) соответственно. Для диклофенака данные показатели составили: 4,55 (95 % ДИ: 3,40–6,08); 1,93 (95 % ДИ: 1,44–2,60); 2,86 (95 % ДИ: 2,10–3,90); 0,69 (95 % ДИ: 0,17–2,80) соответственно. Для напроксена: 5,07 (95 % ДИ: 3,33–7,73); 0,82 (95 % ДИ: 0,46–1,49); 1,34 (95 % ДИ: 0,72–2,48); 0,70 (95 % ДИ: 0,10–5,05). Для нимесулида: 2,33 (95 % ДИ: 1,12–4,86); 4,53 (95 % ДИ: 2,83–7,27); 1,81 (95 % ДИ: 0,87–3,77) и 0 соответственно [41].

В систематическом обзоре 19 исследований безопасности различных НПВС, выполненном W. Asghar и соавт. [42], было показано, что совокупный риск развития НР со стороны миокарда, сосудов и почек при мелоксикаме был небольшим (ОШ = 1,14; 95 % ДИ: 1,04–1,25). По сравнению с мелоксикамом, другие НПВП увеличивали комбинированный риск дозозависимым образом и расположились в следующем порядке: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > цефекоксиб > напроксен > ибупрофен [42].

Мелоксикам редко вступает в межлекарственные взаимодействия, в частности с АНД, что подтверждено результатами клинических исследований на здоровых добровольцах [43], а также отражено в клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [43].

Данный аспект крайне важен для применения мелоксикама в реальной клинической практике, так как полиморбидные пациенты получают, как правило, сразу несколько ЛС для лечения заболеваний, а полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия представляют собой фактор риска развития осложнений фармакотерапии [44].

Препарат Мовалис® удобно применять, так как он доступен на российском рынке в двух лекарственных формах – раствор для внутримышечного введения и таблетки, что позволяет применять ступенчатую терапию: вначале – 3–5 дней внутримышечные инъекции, а после – 20 дней внутрь в дозе 15 мг [45].

Заключение

Таким образом, рациональный выбор НПВС у полиморбидных пациентов может в ряде случаев представлять определенную сложность вследствие наличия нозологий, ограничивающих их применение, или состояний, являющихся фактором риска развития НР, полипрагмазии и потенциальных межлекарственных взаимодействий, например АНД и других особенностей. Тем не менее результаты клинических исследований и материалы клинических рекомендаций позволяют сделать вывод о том, что одним из НПВС, который подходит подавляющему числу пациентов с полиморбидной патологией, является мелоксикам. На российском рынке выделяется качеством и доступностью по цене оригинальный препарат мелоксикама Мовалис® («Берингер Ингельхайм Интернешнл»). Будучи оригинальным,

Мовалис® подтвердил эффективность и безопасность в огромном количестве клинических исследований и может быть назначен без сопутствующей фармакологической профилактики потенциальных осложнений даже пациентам с умеренным риском развития НР со стороны ЖКТ.

Список литературы / References

- Oganov P. G., Simanenko V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Boldueva S. A., Garganeeva N. P., Doshchitsin V. L., Karateev A. E., Kotovskaya Yu. V., Lila A. M., Lukyanov M. M., Morozova T. E., Pereverzev A. P., Petrova M. M., Pozdnyakov Yu. M., Syrov A. V., Tarasov A. V., Tkacheva O. N., Shalnova S. A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Aging Res Rev.* 2011 Sep; 10 (4): 430–9. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
- Sim SZ, Koh HL, Lee SPS, Young DYL, Lee ES. How does multimorbidity affect middle-aged adults? A cross-sectional survey in the Singapore primary healthcare setting. *BMC Fam Pract.* 2020; 21 (1): 190. Published 2020 Sep 14. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01262-2>
- Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012 Mar-Apr; 10 (2): 142–51. <https://doi.org/10.1370/afm.1337>
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012 Jul 7; 380 (9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open.* 2014 Jul 11; 4 (7): e004694. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004694>
- Currie SR, Wang J. More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychol Med.* 2005 Sep; 35 (9): 1275–82. <https://doi.org/10.1017/S0033291705004952>
- Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress framework. *Psychol Bull.* 1996; 119 (1): 95–110. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.119.1.95>
- Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, Dahan A. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain.* 2009; 145: 304–11.
- Mark A, Munger. Chronic Pain and Development of Hypertension: Are They Linked? *Pharmacy Learning Network.* Available at: <https://www.hmpglobal-learningnetwork.com/site/pln/blog/chronic-pain-and-development-hypertension-are-they-linked> (дата обращения: 22.10.2021).
- Andersson HI. Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil.* 2009; 31 (24): 1980–7. <https://doi.org/10.3109/09638280902874154>
- Тян А. А., Чурюканов М. В., Медведева Л. А., Загоруйко О. И. Немедикаментозные методы лечения неспецифической боли в спине. Современное состояние проблемы. *Российский журнал боли.* 2019; 18 (2): 5–13.
- Tyan A. A., Churyukanov M. V., Medvedeva L. A., Zagorulko O. I. Non-drug treatments for non-specific back pain. Current state of the problem. *Russian Journal of Pain.* 2019; 18 (2): 5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.14>
- Amaechi O, Huffman MM, Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am Fam Physician.* 2021 Jul 1; 104 (1): 63–72.
- Available at: World Health Organization. WHO's pain relief ladder. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (дата обращения: 22.10.2021).
- Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: Учеб. пособие. Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, А. П. Переверзев. Москва, ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 368 с.: ил. + 12 с. цв. вкл. ISBN 978-5-6040008-3-0.
- Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Textbook. E. A. Ushkalova, S. K. Zyryanov, A. P. Having overflamed. Moscow, Medical Information Agency, 2018. 368 p.: ill. + 12 p. color incl. ISBN 978-5-6040008-3-0 (In Russ.).
- Mahadevan SB, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child.* 2006; 91 (7): 598–603. DOI:10.1136/adc.2005.076836.
- Официальный сайт агентства по контролю за безопасностью лекарственных средств и медицинских изделий Новой Зеландии Medsafe. Susan Martindale. Paracetamol Associated with Asthma Symptoms. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/eng/medsafety/asthma/paracetamol.htm>

- safe.govt.nz/hot/alerts/paracetamolasthma.asp [дата обращения: 22.10.2021]. The official website of the New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Agency 'Medsafe'. Susan Martindale. Paracetamol Associated with Asthma Symptoms. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/paracetamolasthma.asp> (date accessed: 20/22/2021).
18. Jasińska A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014; 17 (1): 207–14. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
 19. Maj S, Centkowiński P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit.* 2004 Sep; 10 (9): P193–5.
 20. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 7; 16 (45): 5651–61. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i45.5651>
 21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева А.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., Alekseeva L.I., Abuzarova G.R., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Kopenkin S.S., Lila A.M., Lapina T.L., Novikova D.S., Popkova T.V., Rebrov A.P., Skorobogatikh K.V., Chichasova N.V. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56: 1–29. [In Russ.] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
 22. Официальный сайт агентства по контролю за безопасностью лекарственных средств и медицинских изделий Новой Зеландии Medsafe. NSAIDs and Acute Kidney Injury. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013NSAIDs.htm> [дата обращения: 22.10.2021]. Official website of the New Zealand Agency for the Safety of Medicines and Medical Devices (accessed 22.10.2021). Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013NSAIDs.htm>.
 23. Moon KW, Kim J, Kim JH, Song R, Lee EY, Song YW, Lee EB. Risk factors for acute kidney injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Dec; 50 (12): 2278–82. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker286>
 24. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM.* 2003 Nov; 96 (11): 787–91. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg138>
 25. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun; 70 (6): 1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
 26. Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (2): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171 Ostroumova O.D., Pereverzev A.P. Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (2): 31–36. [In Russ.] DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171.
 27. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Возможные нежелательные побочные реакции ингибиторов протонной помпы у больных пожилого и старческого возраста. *Лечебное дело.* 2018; (4): 7–17. Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Krasnov G.S. Possible unwanted side reactions of proton pump inhibitors in elderly and senile patients. *General medicine (Lechebnoe delo).* 2018; (4): 7–17. [In Russ.]
 28. Официальный сайт Российского геронтологического научно-клинического центра. Проект протокола депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы: Available at: http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Depreskraibing/Depreskraibing_2_0_1.pdf [дата обращения: 22.10.2021]. Official site of the Russian Gerontological Research and Clinical Center. Proton pump inhibitor deprescribing protocol draft: Available at: http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Depreskraibing/Depreskraibing_2_0_1.pdf (accessed 22.10.2021).
 29. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20; 345 (25): 1809–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003199>
 30. Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, DiGregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19; 45 (8): 1295–301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.045>
 31. Rahman M, Alam M, Islam M, Haque A. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. An Overview. *Journal of Medicine.* 7 (1), 20–1. <https://doi.org/10.3329/jom.v7i1.1358>
 32. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные эффекты противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2003; 41 (3): 28–31.
 33. Nasonov E.L. Cardiovascular effects of antiinflammatory drug. *Rheumatology Science and Practice.* 2003; 41 (3): 28–31. [In Russ.] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1356>
 34. Каратеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив.* 2014; 5: 99–105.
 35. A.E. Karateev Meloxicam: the «golden mean» of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapeutic Archive.* 2014; 5: 99–105. [In Russ]
 36. Auvinef B, Ziller R, Appelboom T, Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin Ther.* 1995 Nov-Dec; 17 (6): 1078–98. [https://doi.org/10.1016/0149-2918\(95\)80086-7](https://doi.org/10.1016/0149-2918(95)80086-7)
 37. Gagnier P, Singh G, Reed JI, Kobe M, Arnold P, Hwang E. SAT0087 The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in a usual care setting. The results of the improve trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60: A183.
 38. Isirdia-Espinoza MA, Sanchez-Prieto M, Tobias-Azua F. Pre-emptive analgesia with the combination of tramadol plus meloxicam for third molar surgery: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50: 673–677.
 39. Llorente MMJ., Tenías BJM., Zaragoza MA. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jan; 94 (1): 7–18.
 40. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Dec. 38 (3): 165–87. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.10.004>
 41. Huskisson EC, Ghazlan R, Kurthen R, Degner FL, Bluhmki E. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996 Apr; 35 Suppl 1: 29–34. https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.suppl_1.29
 42. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991 Feb 15; 114 (4): 257–63. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-4-257>
 43. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). 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 Apr; 27 (2): 223–30. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x>
 44. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015; 23 (1): 1–16.
 45. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, Feifel U, Hanft G, Wallenstein G, Trummelitz G, Pairet M. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004 Jul; 44 (7): 777–84. <https://doi.org/10.1177/0091270004266623>
 46. Сычев Д.А. (ред.). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с., ил. Sychev D.A. (red.). Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions. Tutorial. 2nd ed., Rev. and add. SPb.: Profesiya, 2018. 272 p., Ill. [In Russ.]
 47. Кавелина А.В., Исайкин А.И., Иванова М.А. Методы интервенционной медицины в лечении неспецифической люмбаго, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2018; 20: 6–16. Kavelina A.V., Isaikin A.I., Ivanova M.A. Interventional medicine methods in the treatment of nonspecific lumboschialgia caused by dysfunction of the sacroiliac joint. *Effective pharmacotherapy. Neurology.* 2018; 20: 6–16 [In Russ.]

Статья поступила / Received 05.11.2021
Получена после рецензирования / Revised 09.11.2021
Принята в печать / Accepted 12.11.2021

Сведения об авторе

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии. E-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru. ORCID: 0000-0001-7168-3636

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

Для переписки: Переверзев Антон Павлович. E-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

About author

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology. E-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru. ORCID: 0000-0001-7168-3636

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

For correspondence: Pereverzev Anton P. E-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

Для цитирования: Переверзев А.П. Какое НПВС выбрать при болевом синдроме у полиморбидных пациентов? *Медицинский алфавит.* 2021; (35): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-41-46>

For citation: Pereverzev A.P. Which NSAID to choose for treatment of pain syndrome in polymorbid patients? *Medical alphabet.* 2021; (35): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-41-46>





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



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

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.**

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.

PC-RU-101407 от 01.12.2020

Роль адипокинов в регуляции моторной активности толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением

М. М. Федорин, М. А. Ливзан, О. В. Гаус

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

РЕЗЮМЕ

Увеличение доли населения, страдающей от избыточной массы тела или ожирения, сегодня принимает характер пандемии. В литературе стали появляться сообщения об имеющихся ассоциациях у лиц с нарушениями моторики толстой кишки и индексом массы тела выше 25 кг/м². Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации данных о возможных механизмах формирования нарушений моторики толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением, в том числе путем изменения секреции и функции адипокинов. Поиск литературы проводился в системах Embase, PubMed и Google Scholar по ключевым словам «регуляция моторики толстой кишки», «адипокины», «желудочно-кишечные гормоны», «кишечная микробиота», «избыточная масса тела», «ожирение», «висцеральный жир».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипокины, ожирение, толстая кишка, микробиота, желудочно-кишечные гормоны.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация подготовлена за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (NSh2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Role of adipokines in regulation of colonic motor activity in overweight and obese individuals

M. M. Fedorin, M. A. Livzan, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

The increasing proportion of the population suffering from overweight or obesity is now taking on the character of a pandemic. In the literature, there have begun to appear reports of associations in individuals with impaired colonic motility and a body mass index above 25 kg/m². The present publication was prepared to systematize data on possible mechanisms of colonic motility disorders in overweight and obese individuals, including through changes in adipokine secretion and function. The literature search was performed in Embase, PubMed, and Google Scholar, using the key words 'colon motility regulation', 'adipokines', 'gastrointestinal hormones', 'intestinal microbiota', 'overweight', 'obesity', 'visceral fat'.

KEY WORDS: adipokines, obesity, colon, microbiota, gastrointestinal hormones.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The publication was prepared with funding from a grant from the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (NSh2558.2020.7) (agreement No. 075–15–2020–036 of March 17, 2020) 'Development of a technology for health preservation of a comorbid gastroenterological patient based on adherence control'.

Введение

Увеличение доли населения, страдающего от избыточной массы тела или ожирения, сегодня принимает характер пандемии как среди лиц взрослого возраста, так и среди детей. Особенно высокая скорость роста распространенности ожирения и метаболического синдрома фиксируется в развитых странах [1]. Сегодня активно изучается влияние ожирения и избыточной массы тела на развитие заболеваний органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата, развитие злокачественных новообразований. Среди органов пищеварения заболеваниями, имеющими бесспорную ассоциацию с ожирением и избыточной массой тела, признаны гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени [2–4]. В литературе стали появляться сообщения об имеющихся ассоциациях у лиц с нарушениями моторики толстой кишки, страдающих ожирением или избыточной массой тела, что, безусловно,

представляет научный интерес, поскольку современные подходы к регуляции моторной активности толстой кишки существенно пересматриваются [5, 6]. Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации данных об имеющихся ассоциациях и возможных механизмах формирования нарушений моторики толстой кишки у лиц с ожирением, в том числе путем изменения секреции и функции адипокинов.

Основная часть

В настоящее время отмечается резкое изменение структуры пищевых привычек человечества в сторону снижения содержания в рационе клетчатки и пищевых волокон, а также повышения объема потребления продуктов с большей концентрацией рафинированных углеводов и фруктозы. Такой рацион приводит, с одной стороны, к интенсивному липогенезу с дальнейшим повышением массы жировой ткани, а с другой – вызывает процессы брожения с изменением

состава кишечной микрофлоры, ростом кишечной проницаемости и изменением моторики толстой кишки [7–10]. Приверженность западному рациону питания ассоциирована как с наличием абдоминального ожирения, так и повышенным риском развития моторных нарушений толстой кишки, при этом наиболее выраженная связь имеется в группе пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² [11, 12].

Наличие избыточной массы тела и ожирения также ассоциировано со сниженной двигательной активностью пациента [13, 14]. Вместе с тем умеренные регулярные физические нагрузки оказывают стимулирующее действие на парасимпатическую нервную систему, что способствует нормализации моторики кишки и синтезу противовоспалительных цитокинов в кишечнике, что создает благоприятные условия для развития симбиотной микрофлоры [15]. Кроме того, мышечные сокращения вызывают высвобождение связанных с мышечными волокнами миокинов, обладающих противовоспалительными свойствами, что способствует снижению уровня системного воспаления [15]. Таким образом, сниженная двигательная активность является одним из факторов нарушения моторики кишечника и способствует развитию констипационного синдрома, что особенно ярко выражено у лиц с ИМТ более 25 кг/м² [16, 17].

Формирование нарушений моторики толстой кишки у пациентов с избыточной массой тела и ожирением требует исключения гормональных нарушений, прежде всего инсулинорезистентности (в том числе сахарного диабета 2 типа) и заболеваний щитовидной железы [18]. При этом сама висцеральная жировая ткань является важным эндокринным органом, продуцирующим метаболически активные молекулы адипокины, при этом часть из них синтезируется исключительно адипоцитами (лептин, адипонектин, апелин, резистин), а часть является неспецифическими для жировой ткани активными веществами [19].

Роль адипокинов

Адипокины позволяют жировой ткани участвовать в регуляции энергетического обмена путем регуляции потребления пищи и активации симпатической системы с целью увеличения скорости липолиза и процессов термогенеза [19]. Однако в условиях длительного положительного энергетического баланса, избыточной выработки инсулина, катехоламинов и других гормонов адипоциты претерпевают гипертрофию и гиперплазию для удовлетворения потребности в повышенном хранении липидов, затем следует изменение секреции адипокинов, кислородное голодание, некроз, повышенное привлечение иммунных клеток с формированием хронического системного воспаления [19].

Лептин, кодируемый *OB*-геном, оказывает анорексигенное действие путем подавления чувства голода и у здоровых людей способствует снижению массы тела [20]. Лептин проникает в интерстициальную ткань мозга и спинномозговую жидкость через гематоэнцефалический барьер посредством мембранного транспорта. Множественные сплайс-варианты матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) кодируют по меньшей мере шесть изоформ лептиновых рецепторов: LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe, LEPRf. Все изоформы имеют одинаковый N-терминальный внеклеточный белок, который связывается с лептином, но отличаются

внутриклеточными доменами [21, 22]. Мишени лептина расположены в аркуатном, дорсомедиальном, вентромедиальном и вентральном ядрах гипоталамуса. Кроме того, небольшая часть рецепторов к лептину располагается в периферических тканях – печени, поджелудочной железе, яичниках, эндометрии, их роль в настоящее время активно изучается [20, 22]. В аркуатной зоне гипоталамуса имеются нейроны двух типов, на которых расположены рецепторы LEPRb. Первый тип отвечает за синтез проопиомеланокортина (POMC), а второй – за синтез агутиподобного пептида (AgRP) и нейропептида-Y (NPY) [23]. Синтез POMC в POMC-продуцирующих нейронах активируется связыванием лептина, что стимулирует синтез анорексигенных нейропептидов и меланоцитостимулирующего гормона. С другой стороны, лептин подавляет синтез NPY и AgRP, вызывающих повышение аппетита. Следовательно, в норме активность лептина в аркуатной зоне гипоталамуса через рецепторы LEPRb, модулируя синтез нейропептидов, подавляет чувство голода и предотвращает развитие ожирения [20, 23]. Вместе с тем у лиц, страдающих ожирением, концентрация лептина в крови существенно превышает концентрацию лептина у здоровых. Причиной данного парадокса является развитие лептинорезистентности у лиц с ожирением. Лептинорезистентность может развиваться вследствие нарушения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, который обеспечивается изоформами лептиновых рецепторов LEPRa и LEPRe. Нарушение передачи сигнала к рецептору LEPRb может возникать при снижении экспрессии рецепторов на поверхности клеток или нарушении соотношения активности сигнальных молекул гипоталамуса, регулирующих пищевое поведение. Кроме того, лептинорезистентность может вызвать нарушение синтеза чувствительных нейротрансмиттеров и нейромедиаторов [20, 24]. Таким образом, несмотря на даже избыточное количество вырабатываемого лептина, у лиц с избыточной массой тела и ожирением нарушена эффективная регуляция пищевого поведения. В тоже время лептин является фактором повышения экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), и интерлейкин-8 (ИЛ-8), увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, оказывает влияние на Т-лимфоциты, нейтрофилы и эндотелиальные клетки, способствуя повышению уровня системного воспаления [19]. Кроме того, по данным некоторых исследований, повышенная концентрация лептина независимо ассоциирована с нарушением моторной функции кишечника [25, 26].

Адипокины адипонектин и апелин, синтезируемые висцеральной жировой тканью, оказывают противовоспалительное (снижение высвобождения ИЛ-6, ИЛ-8, тканевых ингибиторов металлопротеиназы) и антиатерогенное действие. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и тормозит дифференцировку преадипоцитов, регулируя объем жировой ткани. Концентрация адипонектина и апелина существенно снижена у лиц с ИМТ выше 25 кг/м², что является одним из факторов, способствующих поддержанию уровня системного воспаления у таких пациентов [27]. Сниженная концентрация адипонектина и апелина также ассоциирована с развитием тревожных и депрессивных расстройств [5, 27].

Адипокин резистин является антагонистом инсулина, стимулирует системные воспалительные процессы и эн-

дотелиальную дисфункцию. Повышение концентрации резистина прямо коррелирует со степенью ожирения, а также ассоциировано с развитием функциональных патологий толстой кишки [26, 28].

Висцеральная жировая ткань продуцирует также провоспалительные (например, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) цитокины, способствуя избыточной активности иммунных клеток и поддержанию уровня хронического системного воспаления с активацией чувствительных нейронов кишки и высвобождением ряда активных веществ, в том числе простагландинов, гистамина, серотонина и простаноидов. Воспалительная реакция повышает проницаемость кишечной стенки с последующим поступлением провоспалительных молекул в кровь, смене состава кишечной микрофлоры, а также способствует сенсibilизации афферентных нервных окончаний в кишке с повышением восприимчивости к болевым раздражителям и развитию функциональных нарушений моторики кишки [29].

Роль желудочно-кишечных гормонов

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта также продуцирует биологически активные вещества, оказывающие влияние на моторную активность толстой кишки. Наибольшее внимание уделяется желудочно-кишечным гормонам пептиду YY (PYY) и грелину.

Пептид YY, секретируемый L-клетками энтеральной нервной системы в слизистой оболочке подвздошной и толстой кишок, снижает моторную активность кишечника, замедляя пассаж пищи, подавляет секрецию пищеварительных ферментов, а также, как и лептин, стимулирует нейроны насыщения и ингибирует нейроны голода посредством воздействия на аркуатное ядро гипоталамуса [30]. Главными стимуляторами секреции пептида YY являются жиры, а также углеводы и желчные кислоты химуса, поступающего в тонкую кишку из желудка. Снижение уровня PYY ассоциировано с ожирением, более того, при исследовании постпрандиальной концентрации PYY в течение 6 месяцев установлена отрицательная корреляция с изменением ИМТ [31]. Сниженный уровень PYY может являться причиной развития диареи. В исследовании 2014 года приняли участия 98 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), которые были разделены на три группы согласно подтипам течения заболевания. В биоптатах подвздошной кишки больных и контрольной группы оценивалась концентрация L-клеток, секретирующих пептид YY. Концентрация клеток, секретирующих PYY у пациентов с СРК с преобладанием запора, значимо превышала экспрессию белка у здоровых лиц и положительно коррелировала с выраженностью констипационного синдрома [32]. В другом исследовании установлено снижение количества клеток PYY в толстой кишке у пациентов с функциональными патологиями толстой кишки, однако уровень пептида YY после принятия пищи у больных и здоровых лиц значимо не отличался [33]. Вероятно, измерение PYY в сыворотки крови может быть не столь эффективным, как определение плотности клеток PYY в кишке [34].

Желудочно-кишечный гормон грелин синтезируется преимущественно в фундальном отделе желудка и, проникая через гематоэнцефалический барьер, стимулирует клетки в дугообразном ядре гипоталамуса, синтезирующие нейропептид Y, усиливая чувство голода. В норме концентрация

грелина увеличивается перед приемом пищи и снижается после поступления пищи [35, 36]. У лиц, страдающих ожирением, определяется более низкий уровень грелина в плазме крови. Концентрация грелина обратно пропорциональна ИМТ человека [35]. Бесспорна роль нарушений секреции грелина в формировании расстройств пищевого поведения с развитием ожирения или кахексии [36]. Оценка влияния грелина на моторную активность позволила выявить значимо более высокий уровень грелин-позитивных клеток у лиц с синдромом диареи, в то время как у пациентов с констипационным синдромом концентрация грелин-позитивных клеток либо снижена, либо не отличается от контрольной группы здоровых [37–39].

Роль кишечной микробиоты

У лиц с избыточной массой тела и ожирением существенное влияние на моторику толстой кишки оказывает также видовой и количественный состав кишечной микрофлоры. Известно, что у лиц с ИМТ выше 25 кг/м², по сравнению с худыми сверстниками, выявляется сниженный уровень бактерий рода *Bifidobacterium*, более высокий уровень *Lactobacillus reuteri* и более низкий уровень *Lactobacillus casei / paracasei* и *Lactobacillus plantarum*, нарушено соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, выявлена ассоциация между избыточным весом и развитием золотистого стафилококка в составе кишечной микрофлоры как у детей, так и у взрослых [40, 41]. Существенный вклад в изменение состава кишечной микрофлоры вносят пищевые привычки у лиц с ожирением. Высокое потребление жира (преимущественно насыщенных жирных кислот) ассоциировано со снижением разнообразия кишечной микробиоты и нарушением соотношения отдельных бактерий. Недавние исследования у лиц, потребляющих избыточное количество жира, продемонстрировали повышение концентрации видов *Alistipes* и *Bacteroides*, снижение видов *Faecalibacterium* и повышение уровня фекальных кометаболитов p-крезола и индола, оказывающих негативное влияние на системный метаболизм [42]. У лиц с избыточной массой тела или ожирением употребление избыточного количества пищевых волокон приводит к значительному росту количества бактерий *Firmicutes*. Напротив, диеты с низким содержанием ферментируемых углеводов у людей с ожирением приводят к значительному снижению количества бутират-продуцирующих *Firmicutes* и снижению уровня бутирата в фекалиях [40].

Схожие изменения состава микробиоты имеются у лиц с функциональными нарушениями работы толстой кишки: нарушения соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, снижение уровня *Bifidobacterium* [43]. Предположительно, влияние кишечной микрофлоры на развитие ожирения и нарушения моторики кишки реализуется посредством развития локальной и системной воспалительной реакции, формирующейся с участием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и эндотоксина грамотрицательных бактерий, что, в свою очередь, способствует структурным изменениям в кишечном барьере и повышению его проницаемости [41].

Заключение

Изложенное выше, безусловно, позволяет говорить о крайне не весомой роли адипокинов в регуляции моторной активности толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением

посредством изменения пищевых привычек, модификации состава микрофлоры кишки с повышением кишечной про- ницаемости, взаимодействия с желудочно-кишечными гор- мононами и формированием порочного круга, центральным звеном которого является хроническое системное воспаление.

Список литературы / References

1. M. Ng. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
2. Матошина И. В., Федорин М. М., Ливзан М. А., Мозговой С. И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (4): 34–39. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39>
3. Матошина И. В., Федорин М. М., Ливзан М. А., Мозговой С. И. Resistance of the esophageal mucosa in patients with GERD: the dialogue between clinician and pathologist (in Russ.). *Effective pharmacotherapy*. 2021; 17 (4): 34–39. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39>
4. Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищева- рительного тракта. РМЖ. 2012; 20 (15): 768–770. <https://doi.org/10.1016/j.rmj.2012.05.011>
5. Ливзан М. А., Колбина М. В., Матошина И. В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Дневник казанской медицин- ской школы. 2014; 1 (4): 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.dnsh.2014.04.001>
6. Ливзан М. А., Колбина М. В., Матошина И. В., et al. Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome (in Russ.). *Diary of Kazan Medical School*. 2014; 1 (4): 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.dnsh.2014.04.001>
7. Гаус О. В., Ливзан М. А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–48. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190512>
8. Гаус О. В., Ливзан М. А. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? (In Russ.). *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–48. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190512>
9. Blüher M., Mantzoros C. S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015; 64 (1): 131–145. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016>
10. Федорин М. М., Гаус О. В., Ливзан М. А., Суханова С. А. Лица с избыточной массой тела и СПК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной про- ницаемости. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 190 (6): 50–56. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56>
11. Федорин М. М., Гаус О. В., Ливзан М. А., Суханова С. А. Typical dietary habits and elevated intes- tinal permeability in people with excess body weight and IBS (In Russ.). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 190 (6): 50–56. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56>
12. Eswaran S., Tack J., Chey W. D. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin North Am*. 2011; 40 (1): 141–162. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.12.012>
13. Ливзан М. А., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П. и др. Пищевое поведение в студенче- ской среде. Крeмлевская медицина. Клинический вестник. 2019; (2): 13–16. <https://doi.org/10.26269/ivs8-by34>
14. Ливзан М. А., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., et al. Nutritional behavior in a student commu- nity (In Russ.). *Kremlin Medicine Journal*. 2019; (2): 13–16. <https://doi.org/10.26269/ivs8-by34>
15. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (4): 61–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-61-66>
16. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д., et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study (in Russ.). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018; 17 (4): 61–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-61-66>
17. Khayyat-zadeh S. S., Esmailzadeh A., Saneii P., et al. Dietary patterns and prevalence of irritable bowel syndrome in Iranian adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28 (12): 1921–1933. <https://doi.org/10.1111/nmo.12895>
18. Salari-Moghaddam A., Keshfei A. H., Esmailzadeh A., Adibi P. Adherence to the pro-inflammatory diet in relation to prevalence of irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2019; 18 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0487-6>
19. Суханова С. А., Тимакова А. Ю., Ливзан М. А. и др. Приверженность лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника: состояние вопроса. Профилактическая меди- цина. 2021; 24 (8): 101–108. <https://doi.org/10.17116/profmed202124081101>
20. Suhanova S. A., Timakova A. Yu., Livzan M. A., et al. Adherence to treatment of patients with irritable bowel syndrome: state of the issue (in Russ.). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24 (8): 101–108. <https://doi.org/10.17116/profmed202124081101>
21. Ortega F. B., Cadenas-Sanchez C., Migueles J. H., et al. Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61 (2): 190–205. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.008>
22. Cronin O., Molloy M. G., Shanahan F. Exercise, fitness, and the gut. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016; 32 (2): 67–73. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000240>

Сведения об авторах

Федорин Максим Михайлович, ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, инспектор управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности. E-mail: mail.maxim.f@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-4664

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: gaus_olga@bk.ru. ORCID: 0000-0001-9370-4768

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

Автор для переписки: Федорин Максим Михайлович. E-mail: mail.maxim.f@gmail.com

Для цитирования: Федорин М. М., Ливзан М. А., Гаус О. В. Роль адипокинов в регуляции моторной активности толстой кишки у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-48-51>

16. Stanich P., Peck J., Murphy C., et al. Physical activity during video capsule endoscopy cor- relates with shorter bowel transit time. *Endosc. Int. Open*. 2015; 5 (9): E856–E860. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115385>
17. Wilson P. B. Associations between physical activity and constipation in adult Americans: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2020; 32 (5): e13789. <https://doi.org/10.1111/nmo.13789>
18. Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., et al. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*. 2018; 102 (1): 13–33. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>
19. Karczewski J., Śledzińska E., Batur A., et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018; 29 (3): 83–94. <https://doi.org/10.1684/ecn.2018.0415>
20. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., et al. Leptin resistance: underlying mechanisms and di- agnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; (12): 191–198. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S182406>
21. Wada N., Hirako S., Takenoya F., et al. Leptin and its receptors. *J. Chem. Neuroanat*. 2014; (61): 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2014.09.002>
22. Morris D. L., Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297 (6): E1247–E1259. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00274.2009>
23. Gauthron L., Elmquist J. K. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011; 121 (6): 2087–2093. <https://doi.org/10.1172/JCI45888>
24. Ливзан М. А., Лаптева И. В., Миллер Т. С. Роль лептина и лептинорезистентности в форми- ровании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8): 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.rmj.2014.08.001>
25. Liu D. R., Xu X. J., Yao S. K. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (1): 46–57. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.46>
26. Russo F., Chimienti G., Clemente C. et al. Adipokine profile in celiac patients: differences in comparison with patients suffering from diarrhea-predominant IBS and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48 (12): 1377–1385. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.845907>
27. Choi H. M., Doss H. M., Kim K. S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (4): 1219. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
28. Katsareli E. A., Dedoussis G. V. Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities. *Expert Opin Ther Targets*. 2014; 18 (4): 385–401. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.882321>
29. Tracey D. J., Walker J. S. Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? *Inflam Res*. 1995; 44 (10): 407–411. <https://doi.org/10.1007/BF01757696>
30. Karra E., Chandarana K., Batterham R. L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009; 587 (1): 19–25. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269>
31. Neary M. T., Batterham R. L., Peptide Y. Y.: food for thought. *Physiol Behav*. 2009; 97 (5): 616–619. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.024>
32. El-Salhy M., Gilja O. H., Gundersen D., et al. Endocrine cells in the ileum of patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (9): 2383–2391. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2383>
33. El-Salhy M., Hatlebakk J. G., Hausken T. Possible role of peptide YY (PYY) in the pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS). *Neuropeptides*. 2020; (79): 101973. <https://doi.org/10.1016/j.nepe.2019.101973>
34. El-Salhy M., Hatlebakk J. G., Gilja O. H., Hausken T. Densities of rectal peptide YY and soma- tostatin cells as biomarkers for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Peptides*. 2015; 67: 12–9. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.02.008>
35. Hillman J. B., Tong J., Tschop M. Ghrelin biology and its role in weight-related disorders. *Discov Med*. 2011; 11 (61): 521–528.
36. Solomou S., Korbonits M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: implications in clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2014; 13 (4): 458–475. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1551>
37. El-Salhy M., Lillebø E., Reinemo A., Salmelid L. Ghrelin in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Mol Med*. 2009; 23 (6): 703–707. <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000183>
38. El-Salhy M., Gilja O. H., Gundersen D., Hausken T. Endocrine cells in the oxyntic mucosa of the stomach in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Endosc*. 2014; 6 (5): 176–185. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i5.176>
39. Şahin-Eryılmaz G., Başak K., Çakır-Madenci Ö., et al. Relationship between irritable bowel syndrome and plasma and tissue ghrelin levels. *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29 (6): 631–635. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17593>
40. Kolodziejczyk A. A., Zheng D., Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17 (12): 742–753. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
41. Stephens R. W., Airrie L., Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26 (5): 801–809. <https://doi.org/10.1002/oby.22179>
42. Wan Y., Wang F., Yuan J., et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feed- ing trial. *Gut*. 2019; 68 (8): 1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>
43. Rajčić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H. G., et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1792–1801. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043>

Статья поступила / Received 12.10.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

About authors

Fedorin Maksim M., resident at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: mail.maxim.f@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-4664

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: mlivzan@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Gaus Olga V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: gaus_olga@bk.ru. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Fedorin Maksim M. E-mail: mail.maxim.f@gmail.com

For citation: Fedorin M. M., Livzan M. A., Gaus O. V. Role of adipokines in regulation of colonic motor activity in overweight and obese individuals. *Medical alphabet*. 2021; (35): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-48-51>

Манифестный гипертиреоз у пациентки с аутоиммунным гепатитом (клиническое наблюдение)

М. А. Ливзан, О. В. Гаус, Д. А. Гавриленко

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

РЕЗЮМЕ

Среди пациентов с аутоиммунным гепатитом сопутствующие аутоиммунные заболевания встречаются в 40% случаев. Наиболее часто в клинической практике с аутоиммунным гепатитом ассоциируются первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит и патология щитовидной железы. При этом, если в отношении сочетанного течения аутоиммунных заболеваний печени друг с другом накоплен некоторый опыт ведения, что нашло свое отражение в соответствующих клинических рекомендациях, то данные об особенностях коморбидности при аутоиммунном гепатите и аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы весьма ограничены. В данной статье представлено собственное клиническое наблюдение пациентки с манифестацией тиреотоксикоза на фоне аутоиммунного гепатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный гепатит, диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, клиническое наблюдение, тиреостатики, глюкокортикостероиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Manifest hyperthyroidism in patient with autoimmune hepatitis (clinical observation)

M. A. Livzan, O. V. Gaus, D. A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Among patients with autoimmune hepatitis concomitant autoimmune diseases occur in 40% of cases. The most commonly associated autoimmune hepatitis is primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and thyroid disease. With regard to the association of autoimmune liver diseases with each other there is experience in management and this is reflected in the clinical guidelines. Information on the features of comorbidity in autoimmune hepatitis and autoimmune thyroid diseases is very limited. This article presents our own clinical observation of the manifestation of thyrotoxicosis against the background of autoimmune hepatitis.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis, clinical observation, thyreostatics, glucocorticosteroids.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вопрос ведения пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени всегда представляет сложную задачу для клинициста ввиду отсутствия четких представлений об этиологических факторах, инициирующих патологический процесс. Кроме того, относительно редкая встречаемость пациентов, а также большое разнообразие фенотипов и клинических проявлений препятствуют проведению крупных рандомизированных клинических исследований, позволяющих разработать стандартизованные алгоритмы диагностики и схемы лечения.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) является одним из наиболее изученных аутоиммунных заболеваний печени, которое было впервые описано в 1950 году шведским врачом Яном Вальдерстремом (Jan Waldenström). АИГ представляет собой хроническое заболевание печени, поражающее в основном женщин и характеризующееся гипергаммаглобулинемией (даже в отсутствие цирроза печени), наличием циркулирующих аутоантител, связью с лейкоцитарными антигенами человека (HLA) DR3 и DR4 и хорошим ответом на иммуносупрессию. В настоящее время распространенность АИГ оценивается в 15–25 случаев на 100 тысяч человек в Европе, при этом отме-

чается тенденция к росту числа пациентов, что нельзя объяснить только улучшением качества диагностики заболевания [1]. Спектр клинических проявлений АИГ варьирует в широких пределах: от бессимптомного течения до тяжелого острого гепатита [2, 3]. У 12–35% пациентов на момент постановки диагноза отсутствуют какие-либо клинические проявления и заболевание диагностируется случайно при обследовании по поводу повышенного уровня трансаминаз [1, 4].

Известно, что АИГ может ассоциироваться с другими аутоиммунными заболеваниями. Так, A. Teufel *et al.* при ретроспективном анализе 278 медицинских карт пациентов с АИГ продемонстрировали, что сопутствующие аутоиммунные заболевания встречаются у 111 (40%) из них и включают весь спектр известных патологий: первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит (72 пациента), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (28 пациентов), витилиго (5 пациентов), ревматоидный артрит (5 пациентов), синдром Шегрена (4 пациента), язвенный колит (4 пациента), конъюнктивит (4 пациента), целиакия (3 пациента), системная красная волчанка (2 пациен-

та), сахарный диабет 1 типа (2 пациента), рассеянный склероз (2 пациента), ревматическая полимиалгия (2 пациента), болезнь Крона (1 пациент), аутоиммунный гастрит (1 пациент) [5]. В работе P. Muratori *et al.* с включением 608 пациентов также показано, что, помимо перекреста аутоиммунных заболеваний печени между собой, среди внепеченочных аутоиммунных заболеваний на первое место выходит патология щитовидной железы (29,9%) [6]. При этом, если в отношении сочетанного течения АИГ с первичным билиарным холангитом (ПБХ) или первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) накоплен некоторый опыт, что нашло свое отражение в соответствующих клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), то данные об особенностях коморбидного течения АИГ и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы весьма ограничены.

Известно, что функции печени и щитовидной железы тесно взаимосвязаны. С одной стороны, гормоны щитовидной железы регулируют метаболизм всех клеток, включая гепатоциты, с другой – печени принадлежит ключевая роль в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм [7, 8]. Кроме того, в печени синтезируется ряд специфических белков, которые связывают липофильные тиреоидные гормоны и осуществляют их транспорт. В эксперименте показано, что избыток трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) может стимулировать апоптоз гепатоцитов и вызывать тяжелые повреждения печени [9]. Нарушение функции печени в условиях усиленной продукции гормонов щитовидной железы, как правило, характеризуется повышением уровня сывороточных трансаминаз, поэтому особо актуальным представляется вопрос о течении АИГ на фоне тиреотоксикоза [10, 11]. Одним из таких заболеваний, развивающимся вследствие выработки аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), является диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса. Сообщается о распространенности ДТЗ среди пациентов с АИГ от 1,8 до 6,0% [5, 12]. Определенные трудности представляют собой клинические ситуации, когда у пациента с АИГ дебютирует ДТЗ, а в биохимическом анализе крови выявляется синдром цитолиза, при этом довольно сложно оценить его генез: связан ли он с токсическим действием тиреоидных гормонов или же обусловлен рецидивом патологии печени. Повышение уровней аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) и аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) в литературе описано у 27–37% пациентов с ДТЗ [13]. Механизмом этого считается относительная перивенулярная гипоксия, обусловленная увеличением потребности печени в кислороде на фоне ускоренного метаболизма организма в целом [14]. Однако при своевременно начатой терапии данные изменения обратимы. Вместе с тем терапия тиреостатиками, которые назначаются при ДТЗ, также может приводить к развитию синдрома цитолиза вплоть до персистирующего гепатита с гистологиче-

скими признаками гепатоцеллюлярного некроза [15]. Поэтому тактика ведения пациентов с коморбидным течением АИГ и ДТЗ является сложной клинической задачей, требующей динамического мониторинга печеночных проб и уровня тиреоидных гормонов.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки В. 1990 года рождения, которая в течение длительного времени наблюдается на кафедре факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России по поводу АИГ.

Из анамнеза заболевания известно, что она считает себя больной с 2006 года, когда после значительной инсоляции появились жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость и сонливость. Обратилась к терапевту по месту жительства. При обследовании выявлено повышение аминотрансфераз до шести норм, в связи с чем была направлена на консультацию к гастроэнтерологу. После детального обследования был поставлен диагноз «аутоиммунный гепатит, клинико-биохимическая активность – 2, стадия фиброза II по шкале METAVIR».

В период 2006–2015 годов регулярно наблюдалась у гастроэнтеролога, получала лечение преднизолоном, урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) с положительным эффектом (уменьшились жалобы на слабость, нормализовались показатели биохимического анализа крови). В 2015 году в связи с наступлением беременности самостоятельно прекратила прием препаратов, после чего резко увеличились уровни аминотрансфераз (АлАТ до 1320 Ед/л, АсАТ до 980 Ед/л), появилась гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма (панцитопения). По данным фиброэластометрии, выявлено прогрессирование фиброза печени до F4 по шкале METAVIR. Для снижения активности воспалительного процесса в печени в октябре 2015 года был назначен азатиоприн в дозе 150 мг в сутки. В апреле 2016 года – родоразрешение через естественные родовые пути живым, доношенным плодом. После достижения контроля над активностью заболевания снижение дозы азатиоприна вплоть до полной его отмены в октябре 2016 года. Признаки спленомегалии и гиперспленизма сохранялись. В качестве базисной терапии с конца 2016 года принимала глюкокортикостероиды и УДХК 500 мг однократно на ночь.

С января 2019 года стала отмечать выраженный дискомфорт в левом подреберье, увеличение селезенки в размерах и изменение ее формы. При дообследовании выявлена панцитопения, трансаминазы в норме. По данным двух эластометрий, проведенных с интервалом 2 недели в разных клиниках г. Омска, были получены неоднозначные результаты: фиброз стадии II (06.03.2019) и фиброз стадии IV (22.03.2019) по шкале METAVIR. Принято решение направить пациентку на проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. 15.05.2019 в отделении портальной гипертензии ФГБУЗ «ЗСМЦ» ФМБА России под УЗ-контролем проведена пункционная биопсия печени, получены данные о наличии минимальных воспалитель-

ных изменений, фиброза (фиброзные порто-портальные септы), соответствующего стадии III по шкале METAVIR. Учитывая отсутствие цирроза печени на фоне признаков портальной гипертензии, исключался ее внепеченочный генез, прежде всего тромбоз в системе воротной вены, неоднократно проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) портального кровотока, данных за тромбоз получено не было.

В связи с тем, что в течение последующего года у пациентки отмечалось прогрессирующее увеличение размеров селезенки от 100 см² в марте 2019 года до 120 см² в январе 2020-го и нарастание панцитопении (гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 50×10^9 /л) совместно с хирургами рассматривался вопрос о проведении плановой спленэктомии. 24.03.2020 в отделении портальной гипертензии ФГБУЗ «ЗСМЦ» ФМБА России проведены спленэктомия и наложение спленоренального анастомоза. На контроле МСКТ с внутривенным болюсным усилением (27.03.2020) выявлены признаки портальной гипертензии, дефекта контрастирования селезеночной вены в дистальных отделах, более вероятно, за счет тромбоза.

Выписана 06.04.2020 в удовлетворительном состоянии, рекомендовано амбулаторно продолжить базисную терапию. В связи с выявленным тромбозом селезеночной вены в области анастомоза назначены надропарин кальция 0,3 мг подкожно раз в сутки и ацетилсалициловая кислота 75 мг в обед в течение 4 недель с последующим переходом на монотерапию апиксабаном 2,5 мг по одной таблетке два раза в день, эзомепразол 40 мг утром за 30 минут до еды для защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.

В мае 2020 года для исключения патологии системы гемостаза, в том числе наследственных тромбофилий, была направлена на консультацию к гематологу-гемостазиологу. При проведении развернутого коагулологического исследования крови, генетического тестирования на наличие тромбогенных полиморфизмов клинически значимых нарушений не выявлено. Рекомендовано продолжить терапию антикоагулянтами под контролем коагулограммы и УЗИ органов брюшной полости с портальным кровотоком в динамике.

До августа 2020 года пациентка чувствовала себя удовлетворительно, в общем анализе крови выявлена нормализация уровня тромбоцитов и лейкоцитов, в биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлялось.

В сентябре 2020 года перенесла новую коронавирусную инфекцию, вызванную COVID-19 (RNA SARS-CoV-2+), осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией с общим объемом поражения 8%. Заболевание протекало в легкой форме, выявлено при обследовании по контакту с инфицированным, лечилась амбулаторно, принимала антибиотики из группы макролидов, противовирусные препараты, витамин С.

С октября 2020 года пациентку беспокоят общая слабость, раздражительность, лабильность настроения,

повышенная потливость, что связывала с перенесенной коронавирусной инфекцией. В ноябре 2020 года присоединились боли в горле, усиливающиеся при глотании, обращалась к оториноларингологу, прошла курс терапии по поводу ангины без должного эффекта. С начала декабря 2020 года отмечает ухудшение самочувствия, усилилась слабость, появились тахикардия до 130 ударов в минуту при физической нагрузке (ходьба в умеренном темпе), ощущение биения собственного сердца, сопровождающееся чувством нехватки воздуха, приступами тревоги вплоть до панических атак. По поводу вышеуказанных жалоб пациентка и обратилась на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии в середине декабря 2020 года.

Жалобы по системам. Боли в шейном отделе позвоночника при движении. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляет.

Анамнез жизни. Туберкулез, венерические заболевания отрицает. Вирусный гепатит А в 1995 году. Операции, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез: крапивница на неуточненный лекарственный препарат. Наследственный анамнез отягощен по злокачественным новообразованиям молочной железы. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Гинекологический анамнез: беременность – одна, роды – одни (2016 год, естественным путем).

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Тип конституции – астенический. Рост 169 см, вес 45 кг. ИМТ = 15,8. Кожный покров бледный, теплый на ощупь, повышенной влажности. Видимые слизистые чистые. Щитовидная железа I степени по ВОЗ. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без патологических изменений. Позвоночник безболезненный. Перкуторно над легкими звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. АД 115/80 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств, частота 115 ударов в минуту. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптомы желчного пузыря Кера, Ортнера, Мюсси отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Край печени закруглен, ровный, плотно-эластической консистенции, чувствительный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Поджелудочная железа при пальпации по Гроту безболезненная. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Учитывая жалобы, данные анамнеза и объективного осмотра, заподозрен дебют патологии щитовидной железы и назначено дообследование в объеме общеклинического и биохимического анализов крови, оценки

гормонального статуса, УЗИ органов брюшной полости с портальным кровотоком, УЗИ щитовидной железы.

При обследовании

Общий анализ крови: анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 119 г/л). В лейкоцитарной формуле относительное увеличение числа моноцитов (22,5 %) на фоне сокращения нейтрофилов (39,5 %).

Биохимическое исследование крови: синдром цитолиза минимальной степени активности (АлАТ 60,6 Е/л, АсАТ 49,6 Е/л).

Белковые фракции: гипергаммаглобулинемия (17,6 г/л).

Коагулограмма: без клинически значимых отклонений.

Антитела к коронавирусу: IgG 5,26 (положительный результат), IgM 0,24 (отрицательный результат).

Гормоны щитовидной железы: снижение ТТГ (0,0232 мкМЕ/мл), повышение свободного Т₄ (27,59 нмоль/л). Обнаружены аутоантитела к рецепторам тиреотропного гормона (7,21 МЕ/л).

Электрокардиография: синусовый ритм. Частота сердечных сокращений – 118 в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Поворот сердца вокруг продольной оси левым желудочком на переднюю поверхность. Синусовая тахикардия. Единичная желудочковая экстрасистолия.

УЗИ абдоминальное с портальным кровотоком: печень не увеличена. Толщина правой доли 111 мм. Толщина левой доли 55 мм. Контур ровный. Структура неоднородная. Эхогенность повышена неравномерно. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Холедох 4 мм. Сосуды печени не расширены. Портальная вена 13 мм. Тип кровотока монофазный. Скорость кровотока 15,5 см/с. Объемный кровоток 720 мл/мин. Печеночная артерия 4 мм, систолическая скорость кровотока 50 см/с ИР 0,67. В воротах печени лимфоузлы не увеличены. Проведена соноэластография сдвиговой волной: значения модуля упругости Юнга в 10 измерениях от 5,71 до 9,55 кПа, что соответствует по шкале METAVIR F3. Желчный пузырь не увеличен, с изгибом в теле, длина 68 мм, ширина 30 мм, толщина стенки 2 мм, в полости без особенностей. Размеры поджелудочной железы: головка 24 мм, тело 14 мм, хвост 16 мм, эхо-плотность обычная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка оперативно удалена. Тромбоз селезеночной вены. Правосторонний нефроптоз. Заключение: УЗ-признаки тромбоза селезеночной вены, диффузных изменений в печени. Показатели эластичности печени соответствуют стадии III по шкале METAVIR. Состояние после спленэктомии.

УЗИ щитовидной железы: щитовидная железа расположена в типичном месте. Размеры правой доли: ширина 21 мм, длина 44 мм, толщина 14,5 мм. Размеры левой доли: ширина 23,5 мм, длина 43 мм, толщина 14,5 мм. Общий объем 22 см³. Перешеек 2,5 мм. Контур четкий, эхо-структура умеренно диффузно-неоднородная, эхогенность обычная, кровоток усилен. Шейные лимфоузлы не увеличены. Заключение: УЗ-признаки увеличения щитовидной железы, умеренных диффузных изменений и усиления васкуляризации в щитовидной железе.

После дообследования выставлен **заключительный клинический диагноз:** аутоиммунный гепатит, клинико-биохимическая активность 1, стадия фиброза III по шкале METAVIR. Состояние после спленэктомии, наложения спленоренальной анастомоза (24.03.2020). Тромбоз селезеночной вены. Диффузный токсический зоб, манифестный тиреотоксикоз. Синусовая тахикардия. Единичная желудочковая экстрасистолия. Дефицит массы тела (ИМТ = 15,8).

Учитывая наличие синдрома цитолиза у пациентки с сочетанным течением АИГ и ДТЗ, тактика ведения обсуждена коллегиально с участием специалистов в области как гастроэнтерологии, так и эндокринологии. Назначение тиреостатиков на фоне патологии печени всегда сопряжено с риском развития побочных гепатотоксических эффектов. Тем не менее в целом ряде работ показано, что повышение аминотрансфераз не является противопоказанием к применению лекарственных средств данной группы [16, 17]. Среди антитиреоидных препаратов тиамазол, в США известный как метимазол, является наиболее предпочтительным средством для лечения гипертиреоза на фоне патологии печени [18, 19]. Тогда как использование пропилтиоурацила в 30 % случаев сопровождается гепатоцеллюлярным повреждением, включая фульминантную печеночную недостаточность [19, 20].

Рекомендовано

- Исключить продукты, биологически активные добавки и лекарственные препараты, содержащие йод.
- Топический глюкокортикостероид будесонид заменить на системный – преднизолон 5 мг по три таблетки в утренние часы длительно.
- Пантопрозол 20 мг по одной капсуле утром за 30 минут до приема пищи для защиты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема преднизолона и апикасбана.
- Урсодезоксихолевая кислота 500 мг однократно на ночь длительно.
- Тиамазол 10 мг по одной таблетке три раза в день.
- Пропранолол 10 мг по одной таблетке 3–4 раза в день под контролем ЧСС (не менее 55 ударов в минуту в покое) длительно.
- Апикасбан 2,5 мг по одной таблетке два раза в день.

Через 2 недели от начала терапии пациентка отмечает улучшение общего самочувствия и эмоционального фона, частота сердечных сокращений снизилась до 70–72 ударов в минуту на фоне умеренной физической активности, уменьшилась слабость. При контроле биохимического анализа крови нормализация аминотрансфераз.

Контроль ТТГ и свободного Т₄ запланирован через 6 недель от начала терапии. Стоит отметить, что гепатотоксичность тиреостатиков может проявляться и через несколько месяцев от начала приема, поэтому для контроля функционального состояния печени пациентке в динамике необходимо контролировать биохимический

анализ крови и, в зависимости от этого, корректировать дозу тиамазола. При непереносимости тиреостатиков или развитии побочных эффектов на фоне их приема в качестве метода выбора для терапии ДТЗ у пациентов с заболеваниями печени будет рассматриваться использование радиоактивного йода [21].

Заключение

Изучение так называемых синдромов перекреста при аутоиммунных заболеваниях печени представляет собой сложную клиническую задачу ввиду относительно редкой встречаемости последних среди населения в целом. Среди лиц, страдающих АИГ, нередко встречаются внепеченочные аутоиммунные заболевания, что скорее всего объясняется общими механизмами их возникновения. Одним из таких «перекрестов» является сочетание АИГ и ДТЗ. Течение такой коморбидности осложняется тем, что, с одной стороны, тиреотоксикоз оказывает токсическое действие на уже поврежденные гепатоциты, а с другой – при заболеваниях печени нарушается метаболизм и снижается инактивация тиреоидных гормонов. Поэтому крайне важным представляется ранее выявление сочетанной патологии и подбор рациональной терапии, которая способна восстановить функцию щитовидной железы, при этом не ухудшить состояние печени. Следовательно, в ведении таких пациентов необходим динамический мониторинг лабораторных показателей и общего состояния. Это сложная клиническая задача, которая требует междисциплинарного подхода с обязательным участием не только врача гастроэнтеролога, но и эндокринолога, имеющих достаточный опыт в терапии аутоиммунных заболеваний.

Список литературы / References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 63 (4): 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
2. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A. et al. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2013; 38 (8): 887–913. <https://doi.org/10.1111/apt.12470>
3. Stravitz R. T., Lefkowitz J. H., Fontana R. J., Gershwin M. E., Leung P. S., Sterling R. K., et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 517–26. <https://doi.org/10.1002/hep.24080>
4. Кононов А. В., Ливзан М. А. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога. Сибирский консилиум. 2002; (2): 8–22.

- Kononov A. V., Livzan M. A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. *Sibirskii Konsilium – Siberian Council.* 2012; (2): 8–22.
5. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G. J., Centner C., Piendl A., Wörms M. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44 (3): 208–13. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d>. PMID: 20087196
 6. Muratori P., Fabbri A., Lalanne C., Lenzi M., Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (10): 1175–9. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000424>
 7. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95 (9): 559–69. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.559>
 8. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Павлов Ч. С., Бакулин И. Г. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. Приложение к журналу *Consilium Medium.* 2007; (2): 18–21.
 9. Komeeva O. N., Drapkina O. M., Pavlov Ch. S., Bakulin I. G., Ivashkin V. T. Non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome. *Consilium Medium Magazine Supplement.* 2007; (2): 18–21.
 9. Upadhyay G., Singh R., Kumar A., Kapoor A., Godbole M. M. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology.* 2004; 39 (4): 1120–30. <https://doi.org/10.1002/hep.20085>
 10. Khemichian S., Fong T. L. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Gastroenterol Hepatol (N.Y.).* 2011; 7 (5): 337–9.
 11. Lin T. Y., Shekar A. O., Li N., Yeh M. W., Saab S., Wilson M. et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2017; 86 (5): 755–759. <https://doi.org/10.1111/cen.13312>
 12. Sato I., Tsunekawa T., Shinohara Y., Nishio Y., Shimizu Y., Suzuki Y., Yoshioka S. A case of autoimmune hepatitis with Graves' disease treated by propylthiouracil. *Nagoya J. Med. Sci.* 2011; 73 (3–4): 205–9.
 13. Hsieh A., Adelstein S., McLennan S. V., Williams P. F., Chua E. L., Twigg S. M. Liver enzyme profile and progression in association with thyroid autoimmunity in Graves' disease. *Endocrinol. Diabetes. Metab.* 2019; 2 (4): e00086. <https://doi.org/10.1002/edm2.86>
 14. Malespin M., Nassri A. Endocrine Diseases and the Liver: An Update. *Clin. Liver. Dis.* 2019; 23 (2): 233–246. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.006>
 15. Vitug A. C., Goldman J. M. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm. Res.* 1985; 21 (4): 229–34. <https://doi.org/10.1159/000180054>
 16. Liaw Y. F., Huang M. J., Fan K. D., Li K. L., Wu S. S., Chen T. J. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (6): 424–8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00005>
 17. Niculescu D. A., Dusceac R., Galoiu S. A., Capatina C. A., Poiana C. Serial changes of liver function tests before and during methimazole treatment in thyrotoxic patients. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (8): 974–9. <https://doi.org/10.4158/EP161222.OR>
 18. Burch H. B., Cooper D. S., Management of Graves Disease: A Review. *JAMA.* 2015; 314 (23): 2544–54. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
 19. Nakamura H., Noh J. Y., Itoh K., Fukata S., Miyachi A., Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (6): 2157–62. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2135>
 20. Ruiz J. K., Rossi G. V., Vallejos H. A., Brenet R. W., Lopez I. B., Escibano A. A. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37 (2): 224–8. <https://doi.org/10.1177/106002800303700213>
 21. Ross D. S., Burch H. B., Cooper D. S., Greenlee M. C., Laurberg P., Maia A. L. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26 (10): 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>

Статья поступила / Received 28.09.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.10.2021
Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Сведения об авторах

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Гавриленко Дарья Александровна, студентка IV курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-5245-7190

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

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

About authors

Livzan Maria A., DM Sci (habil.), professor, rector, head of Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: mlivzan@yandex.ru. Scopus ID: 24341682600. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Gaus Olga V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology. E-mail: gaus_olga@bk.ru. Scopus ID: 56598554900. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Gavrilenko Darya A., 4th year student of the Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-5245-7190

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

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

Для цитирования: Ливзан М. А., Гаус О. В., Гавриленко Д. А. Манифестный гипертиреоз у пациентки с аутоиммунным гепатитом (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит.* 2021; (35): 52–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-52-56>

For citation: Livzan M. A., Gaus O. V., Gavrilenko D. A. Manifest hyperthyroidism in patient with autoimmune hepatitis (clinical observation). *Medical alphabet.* 2021; (35): 52–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-52-56>



Качество жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с различным тиреоидным статусом

Е. В. Черняева¹, А. Е. Шкляев²

¹БУЗ Удмуртской Республики «Городская клиническая больница № 9» Минздрава Удмуртской Республики, г. Ижевск
²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне первичного гипотиреоза в процессе применения этилметилгидроксипиридина сукцината.

Материалы и методы. Обследовано 111 пациентов с неалкогольной жировой печенью, среди них 35 человек без дисфункции щитовидной железы, 55 – с компенсированным первичным гипотиреозом, 21 – с декомпенсированным гипотиреозом. Пациентам проведены общеклинический, биохимический, иммуноферментный анализы крови, инструментальные исследования, тестирование по психологическим опросникам.

Результаты. При декомпенсации гипотиреоза выявлено достоверное повышение показателей депрессии, ситуативной и личностной тревожности в сравнении с пациентами без гипотиреоза. Наличие гипотиреоза у обследуемых пациентов достоверно ухудшает данные показатели, приводя к повышению степени тревожности, с усугублением при декомпенсации гипотиреоза. В процессе комбинированного лечения этилметилгидроксипиридина сукцинатом отмечена положительная динамика психоэмоционального состояния пациентов: снизились проявления депрессии, ситуативной и личностной тревожности, выраженность диспепсического и рефлюксного синдромов.

Заключение. Гипотиреоз влияет как на психологическое, так и эмоциональное состояние, качество жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, усугубляя степень депрессии, ситуативной и личностной тревожности. Добавление этилметилгидроксипиридина сукцината к стандартной терапии левотироксином натрия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипотиреоза улучшает качество жизни, психоэмоциональное состояние.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, гипотиреоз, качество жизни, мексидол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Quality of life of patients with non-alcoholic fatty liver disease with different thyroid status

E. V. Chernyadeva¹, A. E. Shklyayev²

¹City Clinical Hospital No. 9, Izhevsk, Russia

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

SUMMARY

The aim. To study the quality of life and psychoemotional state of patients with non-alcoholic fatty liver disease against the background of primary hypothyroidism during the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Materials and methods. 111 patients with non-alcoholic fatty liver were examined, among them 35 were without thyroid dysfunction, 55 with compensated primary hypothyroidism, 21 with decompensated hypothyroidism. The patients underwent general clinical, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assays of blood, instrumental studies, testing according to psychological questionnaires.

Results. With decompensation of hypothyroidism, a statistically significant increase in indicators of depression, situational and personal anxiety was revealed in comparison with patients without hypothyroidism. The examined patients showed an increase in the level of situational and personal anxiety. The presence of hypothyroidism in the examined patients significantly worsens these indicators, leading to an increase in the degree of anxiety, aggravated by decompensation of hypothyroidism. A positive dynamic was revealed in the correction of the psychoemotional status of patients in the observation group during the complex treatment with ethylmethylhydroxypyridine succinate: the severity of depression, situational and personal anxiety, manifestations of dyspeptic and reflux syndromes decreased.

Conclusion. Hypothyroidism affects the quality of life and psycho-emotional state of patients with non-alcoholic fatty liver disease: it worsens the degree of depression, situational and personal anxiety. The addition of ethylmethylhydroxypyridine succinate to standard therapy with sodium levothyroxine in patients with non-alcoholic fatty liver disease in the setting of hypothyroidism improves the quality of life and psycho-emotional state.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, hypothyroidism, quality of life, mexidol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interest.

Sources of financing. The authors declare no funding for the study.

Список сокращений

ААТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ТТГ – тиреотропный гормон, УАМ – условно агрессивная мотивация, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭКГ – электрокардиограмма, АР – синдром абдоминальной боли, ВР – интенсивность боли, СS – конституционный синдром, DS – диарейный синдром, GH – общее состояние здоровья, IS – диспепсический синдром, MH – психическое здоровье, PF – физическое функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, RS – рефлюксный синдром, SF – социальное функционирование, VT – жизненная активность.

Неалкогольная жировая болезнь (НЖБП) печени является одной из актуальных проблем гепатологии и наиболее распространенным заболеванием печени, приводящим к снижению качества жизни и инвалидизации. Распространенность НЖБП варьирует в рамках 10–40% [1].

Коморбидность при НАЖБП обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, висцеральное ожирение [2], а также дисфункция эндотелия [3], что со-

провождается нарушениями пищеварительной системы [4] и, на наш взгляд, существенно ухудшает качество жизни, психологическое и эмоциональное состояние пациентов. В ряде исследований отражена важность оценки качества жизни у пациентов с расстройствами пищеварительной системы с целью улучшения результатов терапии, а также качества оказания медицинской помощи [5, 6].

Сочетанное течение НЖБП и гипотиреоза нередко встречается в практике гастроэнтерологов, терапевтов и эндокринологов. При этом недостаток гормонов щитовидной железы приводит к дисгормональным и метаболическим нарушениям, в том числе к энцефалопатии [7]. Изучение психоэмоционального статуса совместно с качеством жизни пациентов, возможностями их коррекции является одним из неотъемлемых компонентов выработки тактики ведения коморбидных больных с НЖБП и первичным гипотиреозом.

Использование этилметилгидроксипиридина сукцината в терапии метаболического синдрома, в том числе у пациентов с НЖБП, способствует улучшению микроциркуляции [8], что в совокупности с нейротропным и цитопротективным действием, на наш взгляд, позволяет применять данный препарат для коррекции психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов.

Цель исследования: изучить качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне первичного гипотиреоза в процессе применения этилметилгидроксипиридина сукцината.

Материалы и методы

С целью изучения качества жизни и психоэмоционального статуса у больных с НЖБП сплошным методом обследовано 166 пациентов. С учетом критериев включения и исключения было выбрано 35 пациентов без нарушения функции щитовидной железы (первая группа), 55 пациентов с первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации (ТТГ = $1,9 \pm 0,4$ мМЕ/л) (вторая группа), 21 пациент с первичным декомпенсированным гипотиреозом ($8,4 \pm 1,5$ мМЕ/л) (третья группа). Все пациенты с первичным гипотиреозом получали гормональную заместительную терапию левотироксином натрия. Среди них было 9 мужчин и 67 женщин. Средний возраст обследуемых больных составил $55,8 \pm 16,4$ года.

Пациентам проведен клинико-лабораторный комплекс исследований, состоящий из общеклинического, биохимического, иммуноферментного анализов крови, ультразвуковых исследований гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, щитовидной железы, ЭКГ.

Изучение качества жизни проводилось с помощью опросника GSRС (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) с целью изучения качества жизни по следующим параметрам: диарейный синдром – DS, диспепсический синдром – IS, констипационный синдром – CS, синдром абдоминальной боли – AP, рефлюксный синдром – RS.

Также использовался опросник SF-36, исследованы следующие критерии: physical functioning – физическое функционирование; role-physical functioning – ролевое функ-

ционирование, обусловленное физическим состоянием; bodily pain – интенсивность боли; general health – общее состояние здоровья; vitality – жизненная активность; social functioning – социальное функционирование; role emotional – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; mental health – психическое здоровье.

Психоэмоциональное состояние оценивалось с помощью следующих тестов: для оценки депрессии – тест Зунга, определения уровня агрессии – тест Басса – Дарки, для выявления ситуативной и личностной тревожности – тест Спилбергера – Ханина.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Statistica 6.1 и StatPlus 2009 Professional 5.8.4. F-критерий Фишера использовался для оценки достоверного различия дисперсий признаков. В независимых выборках при оценке статистической достоверности различий (p) при нормальном распределении применялось сравнение средних (M) с помощью параметрических критериев (двухвыборочный t-критерий), при ненормальном распределении использовался U-критерий Манна-Уитни. В зависимых выборках при нормальном распределении – парный t-критерий, при ненормальном распределении – парный критерий Вилкоксона (T). При сравнении трех независимых выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса.

Результаты

Выявлено, что наличие подавления личности, потенциала агрессии, уровни враждебности, агрессии, условно агрессивной мотивации (УАМ) достоверно не отличались во всех группах. Необходимо, однако, отметить, что имеется тенденция к повышению агрессии и враждебности у пациентов с гипотиреозом, независимо от его компенсации, по сравнению с пациентами без нарушения функции щитовидной железы.

При декомпенсации гипотиреоза выявлено статистически значимое увеличение показателей депрессии, ситуативной и личностной тревожности в сравнении с пациентами без гипотиреоза. Сохраняется тенденция к ухудшению показателей депрессии и тревожности при имеющемся компенсированном гипотиреозе у пациентов с НЖБП (табл. 1).

Среди пациентов без нарушения функции щитовидной железы средний балл по шкале депрессии был равен $34,4 \pm 4,3$, что показывает ее отсутствие. При этом у 2 (5,7%) человек выявлена умеренная депрессия, у 12 (34,3%) – признаки легкой депрессии, у 21 (60,0%) отсутствовали симптомы депрессии.

Во второй группе пациентов средний балл составил $59,3 \pm 6,4$, что свидетельствует о легкой депрессии. Среди них: умеренная депрессия у 6 (10,9%) человек, 27 (49,1%) продемонстрировали легкую депрессию, у 22 (40,0%) человек депрессии не обнаружено.

В группе декомпенсированного гипотиреоза средний балл равен $68,8 \pm 7,7$, что соответствует умеренной депрессии. У 13 (61,9%) больных выявлены признаки депрессии умеренной степени, у 4 (19,0%) – депрессия легкой степени, у 4 (19,0%) человек нет депрессии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса пациентов в зависимости от функции щитовидной железы ($M \pm 2 m$)

Показатели	Без гипотиреоза	Гипотиреоз с ТТГ = 0,4–4,0 мМЕ/л, n = 55	Гипотиреоз с ТТГ > 4 мМЕ/л, n = 21	P
Агрессия	15,4 ± 2,2	19,4 ± 3,2	25,3 ± 5,6	0,12
Враждебность	10,4 ± 1,1	12,1 ± 1,4	15,7 ± 3,3	0,45
УАМ	16,4 ± 2,6	21,2 ± 3,5	25,9 ± 5,3	0,53
Депрессия	34,4 ± 4,3	59,3 ± 6,4	68,8 ± 7,7	0,01*
Ситуативная тревожность	34,7 ± 2,8	53,5 ± 3,0	61,0 ± 5,7	0,03*
Личностная тревожность	36,2 ± 3,0	56,4 ± 3,6	68,7 ± 5,9	0,01*

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) между сравниваемыми выборками.

Таблица 2

Сравнительная характеристика качества жизни пациентов в зависимости от функции щитовидной железы ($M \pm 2 m$)

Показатели	Без гипотиреоза, n = 35	Гипотиреоз с ТТГ = 0,4–4,0 мМЕ/л, n = 55	Гипотиреоз с ТТГ > 4 мМЕ/л, n = 21	P
PF	49,0 ± 8,8	39,3 ± 9,8	27,6 ± 9,2	0,008*
RP	35,8 ± 7,9	21,6 ± 14,1	19,0 ± 8,9	0,040*
BP	53,1 ± 5,6	45,2 ± 7,1	38,6 ± 9,1	0,450
GH	51,1 ± 6,7	29,1 ± 7,1	23,4 ± 6,9	0,003*
VT	43,9 ± 6,4	35,0 ± 7,1	31,0 ± 9,6	0,720
SF	65,5 ± 8,9	53,4 ± 8,3	50,1 ± 9,1	0,420
RE	36,8 ± 6,3	31,2 ± 7,2	29,4 ± 8,5	0,620
MN	57,5 ± 6,1	44,7 ± 5,9	29,2 ± 7,4	0,002*

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) между сравниваемыми выборками.

Таким образом, наличие депрессии и ее тяжесть у пациентов с НЖБП зависят от уровня ТТГ: у пациентов без нарушения функции щитовидной железы проявлений депрессии не выявлено, симптомы легкой депрессии определяются при компенсации гипотиреоза, у пациентов с ТТГ выше 4 мМЕ/л – умеренная депрессия.

При определении уровня тревожности по результатам опросника Спилбергера – Ханина выявлено, что в группе пациентов без нарушения функции щитовидной железы средний показатель ситуативной тревожности (СТ) характеризуется умеренным уровнем тревожности – $34,7 \pm 2,8$ балла. В данной группе пациентов не выявлена низкая реактивная тревожность, у 22 (62,9%) больных – умеренная тревожность, у 13 больных (37,1%) – высокая тревожность. Пациенты с ТТГ выше 4 мМЕ/л характеризуются высоким уровнем тревожности – $53,5 \pm 3,0$ балла. Низкий уровень реактивной тревожности не выявлен у больных с компенсацией гипотиреоза, у 16 (29,1%) пациентов – умеренный уровень тревожности, у 39 (70,9%) пациентов – высокий уровень тревожности. В группе пациентов с декомпенсированным гипотиреозом отмечен еще более высокий уровень ситуативной тревожности – $61,0 \pm 5,7$ балла. У 5 (23,8%) больных – умеренный уровень, у 16 (76,2%) – высокий уровень тревожности, низкий уровень реактивной тревожности не выявлен.

По результатам заполнения опросника Спилбергера – Ханина личностная тревожность в группе пациентов без нарушения функции щитовидной железы характеризуется умеренным уровнем тревожности – $36,2 \pm 3,0$ балла, личностная тревожность низкого уровня не выявлена, у 29 (82,9%) – умеренная тревожность, высокая тревожность – у 6 (17,1%) больных. В группе с больных с компенсированным гипотиреозом выявлен высокий уровень личностной тревожности – $56,4 \pm 3,6$ балла. Низкий уровень личностной тревожности в данной группе больных не встречался, умеренная тревожность отмечена у 8 (14,5%) пациентов, высокая тревожность – у 47 (85,5%). В группе больных с декомпенсированным гипотиреозом аналогично выявлена личностная тревожность высокого уровня – $68,7 \pm 5,9$ балла. Личностная тревожность низкого уровня среди них не встречалась, тревожность умеренного уровня – у 4 (14,3%) больных, тревожность высокого уровня – у 18 (85,7%).

Таким образом, у пациентов с НЖБП отмечается повышение уровня ситуативной и личностной тревожности. Наличие гипотиреоза у обследуемых пациентов достоверно усугубляет данные показатели, приводя к повышению степени тревожности, с усугублением при декомпенсации гипотиреоза.

Анализ полученных при заполнении опросника SF-36 данных демонстрирует, что с повышением уровня ТТГ значительно снижается качество жизни по большинству показателей. У пациентов с НЖБП ряд показателей опросника не входят в рамки современных установленных норм здоровья (общие баллы шкал должны быть не менее 50) (табл. 2).

Уровень физического функционирования PF у пациентов с НЖБП без нарушения функции щитовидной железы статистически выше, чем у пациентов с декомпенсированным гипотиреозом ($p = 0,008$), что говорит о значительном ограничении физической активности из-за состояния здоровья у пациентов

с дисфункцией щитовидной железы. Физическое состояние пациентов с НЖБП ограничивает повседневную деятельность, о чем свидетельствует низкий показатель RP во всех обследованных группах, статистически значимо снижаясь в группе декомпенсированного гипотиреоза ($p = 0,04$).

Показатель общего состояния здоровья GH в группе пациентов с НЖБП с декомпенсацией гипотиреоза ниже, чем в других группах ($p = 0,003$), что говорит о существенном влиянии дефицита гормонов щитовидной железы на все органы и ткани. Кроме того, в группах пациентов с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом, в сравнении с группой без дисфункции щитовидной железы, выявлен низкий показатель психического здоровья MN, что свидетельствует о наличии тревожных, депрессивных переживаний, психоэмоциональном неблагополучии. Пациенты с НЖБП и декомпенсацией гипотиреоза имеют самый низкий показатель MN ($p = 0,002$). Таким образом, пациенты с НЖБП имеют суммарные показатели физического и психологического здоровья ниже нормы, ухудшающиеся с усугублением дисфункции щитовидной железы.

Состояние здоровья обследованных больных создает препятствия в их ежедневной деятельности, о чем свидетельствует снижение показателя физического компонента. Снижение физического компонента у пациентов из первой группы связано с низкими показателями ролевого функционирования и физического функционирования, обусловленного физическим здоровьем, во второй и третьей группах все показатели, составляющие данный компонент, были низкими (PF, RP, BP, GH). Снижение суммарного

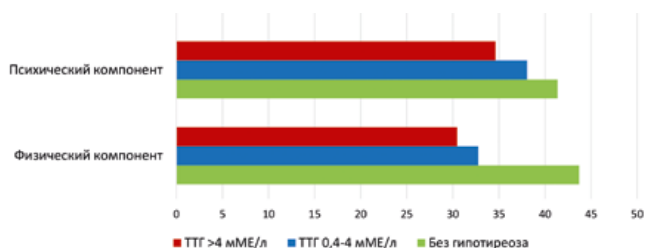


Рисунок 1. Показатели качества жизни у пациентов с НЖБП в зависимости от функции щитовидной железы.

Таблица 3
Оценка клинических синдромов у пациентов с НЖБП, по опроснику GSRs, в зависимости от функции щитовидной железы (M ± 2 m)

Показатели	Без гипотиреоза, n = 35	Гипотиреоз с ТТГ = 0,4–4,0 мМЕ/л, n = 55	Гипотиреоз с ТТГ > 4 мМЕ/л, n = 21	P
DS	6,4 ± 1,3	7,9 ± 1,9	8,6 ± 1,6	0,150
IS	7,6 ± 1,3	13,1 ± 1,1	14,1 ± 1,5	0,009*
CS	6,0 ± 1,6	11,1 ± 1,5	12,5 ± 2,0	0,005*
AP	4,3 ± 0,4	5,7 ± 0,9	6,0 ± 1,1	0,530
RS	5,8 ± 0,9	9,3 ± 1,3	9,5 ± 1,9	0,002*
Общий балл	30,8 ± 11,1	48,0 ± 11,8	49,3 ± 10,7	0,230

Примечание: * – достоверные различия (p < 0,05) между сравниваемыми выборками.

Таблица 4
Данные биохимического анализа крови в группах наблюдения и сравнения (M ± 2 m)

Показатели	Группа наблюдения, n = 62	Группа сравнения, n = 14	P
Общий белок, г/л	66,00 ± 2,20	63,80 ± 3,70	0,35
Альбумин, г/л	38,50 ± 1,90	35,10 ± 1,20	0,16
Общий холестерин, ммоль/л	6,20 ± 0,30	6,30 ± 0,50	0,12
Триглицериды, ммоль/л	3,00 ± 0,40	2,90 ± 0,60	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,40 ± 0,05	1,30 ± 0,08	0,78
ЛПНП, ммоль/л	4,20 ± 0,20	3,90 ± 0,50	0,22
АСТ, Ед/л	30,20 ± 3,30	34,10 ± 5,90	0,57
АЛТ, Ед/л	28,60 ± 1,20	29,30 ± 5,40	0,29
ЩФ, Ед/л	270,70 ± 14,70	260,60 ± 12,10	0,86
Общий билирубин, мкмоль/л	25,70 ± 1,50	21,40 ± 3,50	0,74
α-амилаза, Ед/л	95,10 ± 9,80	111,10 ± 15,90	0,32
ТТГ, мМЕ/л	7,90 ± 2,40	9,10 ± 5,11	0,44
Свободный Т4, пмоль/л	12,20 ± 0,80	12,60 ± 2,30	0,69

психического компонента у пациентов из первой группы связано со сниженными значениями жизненной активности и ролевого эмоционального функционирования, во второй – за счет показателей психического здоровья и ролевого эмоционального функционирования, в третьей группе – за счет показателей психического здоровья, ролевого эмоционального функционирования, жизненной активности (рис. 1).

При анализе качества жизни по валидному опроснику GSRs установлено, что пациенты с НЖБП преимущественно проявляют жалобы, связанные с диспепсическим, констипационным и рефлюксным синдромами. Статистически значимо пациенты, имеющие гипотиреоз, независимо от его компенсации, чаще отмечали проявления данных синдромов (табл. 3).

Для исследования преимуществ комплексного лечения больных с НЖБП и первичным гипотиреозом обследованные пациенты были разделены на две группы в за-

висимости от вида терапии. Пациенты первой группы (наблюдения), состоящей из 62 больных, получали заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, этилметилгидроксипиридина сукцинатом (мексидол). Мексидол применялся внутривенно капельно 250 мг в сутки в течение 10 дней с последующей терапией первые 3 дня 150 мг раз в день внутрь, затем 150 мг три раза в день. Пациенты во второй группе (сравнения), состоящей из 14 человек, получали только заместительную гормональную терапию гипотиреоза левотироксином натрия, средняя доза левотироксина натрия составила $93,2 \pm 37,8$ мкг в сутки.

При сравнении исходных показателей анализов крови у пациентов групп наблюдения и сравнения достоверной разницы не выявлено, что говорит о сопоставимости групп по базовым биохимическим параметрам (табл. 4).

В процессе комбинированного лечения обнаружена положительная динамика в коррекции психоэмоционального статуса пациентов группы наблюдения: достоверно снизились выраженность ситуативной и личностной тревожности, депрессии. В группе наблюдения через месяц после лечения выявлено улучшение качества жизни по сравнению с исходными данными по ряду шкал теста SF-36: физическое и ролевое функционирование, жизненная активность, интенсивность боли, психическое здоровье, социальное функционирование. По опроснику GSRs больные в группе наблюдения после лечения значительно реже отмечали жалобы, связанные с диспепсическим и рефлюксным синдромами (табл. 5).

В группе сравнения отмечается уменьшение ситуативной тревожности и депрессии при коррекции дозы левотироксина натрия. За счет улучшения показателя ролевого эмоционального функционирования несколько повысилось качество жизни. По результатам опросника GSRs в группе сравнения не выявлено достоверных изменений показателей (табл. 6).

Улучшение состояния пациентов с НЖБП на фоне гипотиреоза в результате комбинированного лечения обусловлено нейропротекторным, антигипоксическим и антиишемическим действием мексидола [8]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшает метаболическую функцию печени, что отражается в улучшении показателей опросника GSRs. Кроме того, заместительная гормональная терапия приводит к компенсации гипотиреоза, что, безусловно, сказывается на самочувствии пациентов: происходит улучшение неврологических функций, снижение частоты и интенсивности жалоб, связанных со слабостью, утомляемостью, тревожностью, раздражительностью, подавленностью, изменение бытовой адаптации пациентов, повышается резистентность организма к воздействию стрессорных факторов.

Заключение

Таким образом, гипотиреоз существенно влияет на качество жизни пациентов с НЖБП: у пациентов без нарушения функции щитовидной железы депрессии не выявлено; при компенсации гипотиреоза – легкая депрессия; при декомпенсации – умеренная депрессия. Пациенты без дисфункции щитовидной железы характеризуются умеренной степенью ситуативной и личностной тревожности, у больных с гипотиреозом выявлен высокий уровень ситуативной и лич-

Таблица 5
Оценка качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов в группе наблюдения до и через месяц после лечения ($M \pm 2 m$)

Показатели	До лечения, n = 62	После лечения, n = 62	p
Агрессия	17,4 ± 6,4	12,1 ± 5,9	0,120
Враждебность	14,8 ± 4,7	10,0 ± 5,5	0,750
УАМ	24,4 ± 9,9	17,3 ± 8,3	0,630
Депрессия	56,2 ± 7,8	29,2 ± 6,1	0,007*
Ситуативная тревожность	55,9 ± 11,7	30,5 ± 8,3	0,003*
Личностная тревожность	47,9 ± 10,0	32,6 ± 7,5	0,009*
PF	49,8 ± 4,7	59,8 ± 3,7	0,020*
RP	12,5 ± 7,2	30,8 ± 7,0	0,001*
BP	39,4 ± 3,6	54,5 ± 4,2	0,040*
GH	42,7 ± 3,9	52,5 ± 3,1	0,210
VT	40,2 ± 3,6	54,8 ± 2,8	0,001*
SF	58,3 ± 4,8	73,7 ± 3,5	0,010*
RE	27,2 ± 8,6	45,0 ± 7,5	0,090
MH	53,6 ± 3,2	67,8 ± 2,6	0,001*
DS	7,4 ± 3,3	6,4 ± 2,6	0,320
IS	13,4 ± 5,1	6,6 ± 4,1	0,001*
CS	11,7 ± 4,4	7,6 ± 5,6	0,060
AP	5,2 ± 5,0	3,1 ± 2,4	0,490
RS	8,0 ± 3,1	4,4 ± 2,5	0,002*

Примечание: * – достоверная динамика в процессе лечения ($p < 0,05$).

ностной тревожности. Пациенты с НЖБП преимущественно предъявляют жалобы, связанные с диспепсическим, констипационным и рефлюксным синдромами, у больных с гипотиреозом данные симптомы проявляются статистически значимо чаще. Показатели физического и психологического здоровья обследованных пациентов ниже нормы, они ухудшаются при прогрессировании дисфункции щитовидной железы. Добавление этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) к стандартной терапии левотироксином натрия у пациентов с НЖБП на фоне гипотиреоза достоверно улучшает результаты лечения: повышает качество жизни, улучшает психоэмоциональное состояние.

Список литературы / References

- Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова. Фарматека. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
- Valukova E.V. Non-alcoholic fatty liver disease: current state of the problem. E.V. Balukova, N.V. Baryshnikova, L.N. Belousova. Pharmateca. 2016. No. 2 (315). P. 63–68.
- Лазебник Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.В. Туркина [и др.]. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 1 (185). С. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
- Lazebnik L.B. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. L.B. Lazebnik, E.V. Golovanova, S.V. Turkina [and others]. Experimental and clinical gastroenterology. 2021. No. 1 (185). P. 4–52. DOI: 10.31146. 1682–8658-ecg-185-1-4-52.
- Брус, Т.В. Эндотелиальная дисфункция при неалкогольной жировой болезни печени. Т.В. Брус, А.А. Кравцова. Детская медицина Северо-Запада. 2018. Т. 7. № 1. С. 47.

Сведения об авторах

Черняева Елена Вадимовна, врач-эндокринолог¹. E-mail: dr.korovkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9049-5403

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор². E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4479-5080

¹БУЗ Удмуртской Республики «Городская клиническая больница № 9» Минздрава Удмуртской Республики, г. Ижевск

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Автор для переписки: Черняева Елена Вадимовна. E-mail: dr.korovkina@gmail.com

Для цитирования: Черняева Е.В., Шкляев А.Е. Качество жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с различным тиреоидным статусом. Медицинский алфавит. 2021; (35): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-57-61>

Таблица 6
Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов в группе сравнения до и через 1 месяц после лечения ($M \pm 2 m$)

Показатели	До лечения, n = 14	После лечения, n = 14	p
Агрессия	18,2 ± 6,4	14,3 ± 5,9	0,120
Враждебность	11,7 ± 4,7	9,0 ± 5,5	0,750
УАМ	19,1 ± 9,9	17,1 ± 8,3	0,630
Депрессия	52,7 ± 7,8	29,1 ± 6,1	0,001*
Ситуативная тревожность	57,9 ± 11,7	30,5 ± 8,3	0,002*
Личностная тревожность	55,1 ± 10,0	43,2 ± 7,5	0,880
PF	53,6 ± 4,7	44,7 ± 3,7	0,350
RP	50,8 ± 7,2	59,2 ± 7,0	0,430
BP	38,6 ± 3,6	50,3 ± 4,2	0,590
GH	36,0 ± 3,9	48,4 ± 3,1	0,201
VT	32,6 ± 3,6	45,5 ± 2,8	0,730
SF	56,8 ± 4,8	66,3 ± 3,5	0,290
RE	26,8 ± 8,6	54,4 ± 7,5	0,009*
MH	53,5 ± 3,2	61,5 ± 2,6	0,560
DS	7,2 ± 3,2	5,5 ± 2,6	0,280
IS	12,3 ± 6,2	10,4 ± 4,4	0,310
CS	10,6 ± 5,1	8,6 ± 4,9	0,760
AP	6,3 ± 3,5	4,5 ± 3,1	0,390
RS	9,1 ± 4,2	6,5 ± 4,8	0,220

Примечание: * – достоверная динамика в процессе лечения ($p < 0,05$).

Brus T.V. Endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. T.V. Brus, A.A. Kravцова. Children's medicine of the North-West. 2018. V. 7. No. 1. P. 47.

- Вахрушев Я.М. Комплексная оценка функционального состояния тонкой кишки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич. Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10. № 6 (56). С. 468–474.

Vakhrushev Ya.M. Assessment of the functional state of the small intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020. V. 10. No. 6 (56). P. 468–474.

- Шкляев А.Е. Динамика качества жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника в процессе медикаментозной и немедикаментозной терапии. А.Е. Шкляев, А.С. Пантохина, Ю.В. Горбунов. Архив внутренней медицины. 2015. № 2 (22). С. 45–48.

Shklyayev A.E. Dynamics of the quality of life of patients with the syndrome irritable bowel during drug and non-drug therapy. A.E. Shklyayev, A.S. Pantukhina, Yu.V. Gorbunov. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015. No. 2 (22). P. 45–48.

- Шкляев А.Е. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов. Архив внутренней медицины. 2016. № 4. С. 53–57.

Shklyayev A.E. The use of specific and non-specific questionnaires to assess the quality of life of patients with functional disorders of intestine. A.E. Shklyayev, Yu.V. Gorbunov. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016. No. 4. P. 53–57.

- Никонорова И.В. Гипотиреоз и его влияние на развитие дисциркуляторной энцефалопатии. И.В. Никонорова, О.А. Козырев. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т. 17. № 4. С. 80–84.

Nikonorova I.V. Hypothyroidism and its influence on the development of discirculatory encephalopathy. I.V. Nikonorova, O.A. Kozyrev. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2018. V. 17. No. 4. P. 80–84.

- Мазуров В.И. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома. В.И. Мазуров, М.Е. Болотова. РМЖ Эндокринология. 2008. Т. 16. № 15. С. 1024–1027.

Mazurov V.I. The role and place of Mexidal in the treatment of metabolic syndrome. V.I. Mazurov, M.E. Bolotova. Russian Medical Journal Endocrinology. 2008. V. 16. No. 15. P. 1024–1027.

Статья поступила / Received 19.10.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.11.2021
Принята в печать / Accepted 08.11.2021

About authors

Chernyadeva Elena V., endocrinologist¹. E-mail: dr.korovkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9049-5403

Shklyayev Alexei E., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, rector². E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4479-5080

¹City Clinical Hospital No. 9, Izhevsk, Russia

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Chernyadeva Elena V. E-mail: dr.korovkina@gmail.com

For citation: Chernyadeva E.V., Shklyayev A.E. Quality of life of patients with non-alcoholic fatty liver disease with different thyroid status. Medical alphabet. 2021; (35): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-57-61>

5-е Штульмановские чтения
**Неврология в клинических
примерах.**
«Quirgoquo или Нейромаскарад»

24 - 25 ноября 2021, Москва



Председатель: Левин Олег Семёнович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии, Москва

Форматы проведения:

Очно по адресу: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул.Пречистенка, 16

Онлайн-трансляция: на сайте www.eecmedical.ru

Регистрация и начало работы выставки в 08.00. Начало научной программы конференции в 09.00

Документация по мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

EEC Medical
Educational Event Coordinator

**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

Р/с № 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 (в год): 2000 руб. (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».



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



6–10 декабря 2021



За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

6–9 декабря 2021



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru

Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

Под патронатом ТПП РФ



 ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

12+

Ребамипид-С3

ГАСТРОПРОТЕКТОР
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

ЛП-006193

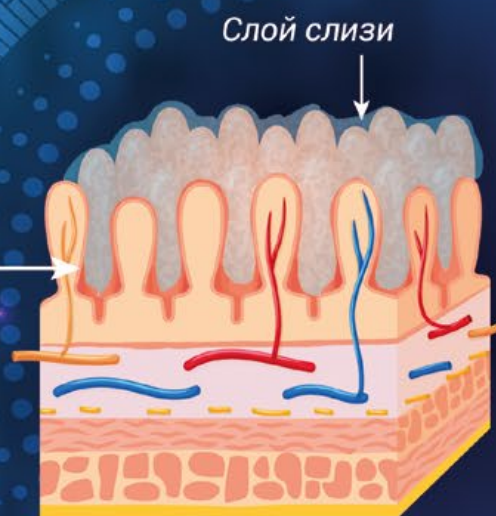
Способствует улучшению
кровообращения
слизистой желудка*

Может усиливать
пролиферацию
и обмен эпителиальных
клеток желудка*



Оказывает гастропротекторное
действие при воздействии
НПВП** на слизистую*

Способен защищать слизистую
желудка от поражения бактериями*



* Из инструкции по медицинскому применению препарата Ребамипид-С3

** НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания.

Северная
ЗВЕЗДА

25 ЛЕТ