

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 34 / 2024



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

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы
ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица
Адрес редакции
Москва, ул. Академика
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

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: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс», индекс 014517.

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 18.12.2024.
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 Спазмолитики в терапии абдоминального синдрома при СРК и СРК-подобном синдроме в современной клинической практике
М. А. Осадчук, М. М. Осадчук
- 14 Изменения показателей фетального гемоглобина в крови пациентов циррозом печени с гепаторенальным синдромом 2 типа и с хронической болезнью почек
М. А. Вознюк, Б. Н. Левитан
- 17 Клинические и организационные аспекты дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона: опыт городского центра воспалительных заболеваний кишечника
Ю. П. Успенский, С. В. Иванов, Ю. А. Фоминых, Е. П. Лыкова, А. С. Панасюк, К. В. Дикарев, А. А. Гахраманова
- 27 Молекулярно-генетические исследования в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*
Н. В. Барышникова, М. Д. Ловчикова, И. И. Шишлова
- 36 Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: акцент на нарушения метаболизма серотонина и модуляцию кишечной микробиоты
О. В. Гаус, А. С. Федоренко, А. Н. Судакова
- 42 Коморбидное течение неалкогольной жировой болезни печени и остеопороза
Л. А. Фомина

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 (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (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: Минущин О. Н., Масловский Л. В., Львова Н. В., Легкова К. С., Гордиенко Е. С., Проценко О. А., Магомедрасулова А. В., Шапошников О. Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. Медицинский алфавит. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>



Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatyana Siniitska

Alfred Publishing
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office
Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
Corr. member of RAS, doctor
of medical sciences (habil.),
professor

'Practical Gastroenterology'
Project Manager
Elizabeth Gershman
medalfavit1@mail.ru

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 № 77-1514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues
per year.

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

Signed for press: 18 December, 2024.
© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Antispasmodics in the treatment of abdominal syndrome in IBS and IBS-like syndrome in modern clinical practice**
M. A. Osadchuk, M. M. Osadchuk
- 14 **Changes in fetal hemoglobin levels in patients with liver cirrhosis with type 2 hepatorenal syndrome and chronic kidney disease**
M. A. Vozniuk, B. N. Levitan
- 17 **Clinical and organizational features of ulcerative colitis and Crohn's disease differential diagnosis: the experience of the specialized City clinic for Inflammatory Bowel Diseases**
Yu. P. Uspensky S. V. Ivanov, Yu. A. Fominykh, E. P. Lykova, A. S. Panasyuk, K. V. Dikarev, A. A. Gahramanova
- 27 **Molecular-genetic studies in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection**
N. V. Baryshnikova, M. D. Lovchikova, I. I. Shishlova
- 36 **Post-infectious irritable bowel syndrome: Focus on serotonin metabolism disturbances and gut microbiota modulation**
O. V. Gaus, A. S. Fedorenko, A. N. Sudakova
- 42 **Comorbid flow non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis**
L. A. Fomina

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 (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),

- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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, инфекционные болезни, 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 России (Москва)

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

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный 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 России (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 России (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 ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента 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., ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (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 БГУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремينا 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., доцент 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, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса 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, ученый 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 БШ, 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 ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, профессор ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei 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, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), professor, RAS academician, 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 Centre 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 (habil.), 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.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (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, associate professor 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 Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology Dept named after S. M. Ryss of 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

Skvorisov 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 (SSGR), Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, professor at Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Спазмолитики в терапии абдоминального синдрома при СРК и СРК-подобном синдроме в современной клинической практике

М. А. Осадчук¹, М. М. Осадчук²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² Филиал медицинского университета «Реавиз» в г. Москве «Московский медицинский университет „Реавиз“», Россия

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре дана оценка эффективности различных спазмолитиков в терапии абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобном синдроме. На основании проведенного исследования сделан вывод о наиболее значимой эффективности миотропных спазмолитиков, и в частности, мебеверина в терапии болевого синдрома и других клинических проявлений СРК и СРК-подобного синдрома и отсутствии существенных нежелательных событий вне зависимости от продолжительности проводимой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спазмолитики, мебеверин, Мебеспалин (ООО «Озон», Россия), Мебеспалин ретард (ООО «Озон», Россия), синдром раздраженного кишечника, СРК-подобный синдром

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antispasmodics in the treatment of abdominal syndrome in IBS and IBS-like syndrome in modern clinical practice

М. А. Osadchuk¹, М. М. Osadchuk²

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

² Branch of the Medical University "Reaviz" in Moscow «Moscow Medical University "Reaviz"», Russia

SUMMARY

The presented review evaluates the effectiveness of various antispasmodics in the treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like syndrome. Based on the study, it was concluded that the most significant effectiveness of myotropic antispasmodics, and in particular, mebeverin in the treatment of pain syndrome and other clinical manifestations of IBS and IBS-like syndrome and the absence of significant adverse events regardless of the duration of therapy.

KEYWORDS: antispasmodics, mebeverin, mebespalin (Ozon LLC, Russia), mebespalin retard (Ozon LLC, Russia), irritable bowel syndrome, IBS-like syndrome

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

В современной клинической практике наиболее частым синдромом, с которым пациент обращается к врачу первичного звена здравоохранения, является сочетание боли в животе с вздутием и нарушением стула [1]. Данная неспецифическая клиническая картина, дает основание подозревать наличие СРК или СРК-подобного синдрома,

который может ассоциироваться с другими функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), пищевой аллергией или сопровождать их в периоде ремиссии органической патологии [2, 3] (табл. 1).

Таблица 1
СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней

Номер	Заболевание или синдром	Симптомы
1.	Целиакия (coeliacia – непереносимость глютена – CD)	Клиническая картина проявляется симптоматикой энтерита – диареей, болью и вздутием живота с потерей массы тела вследствие мальабсорбции
2.	Чувствительность к глютену без целиакии	Недостаточно четко определяемый синдром, характеризующийся кишечными и внекишечными симптомами, связанными с употреблением глютена, у пациентов, которые не страдают ни целиакией, ни аллергией на пшеницу
3.	СРК, ассоциированный с FODMAP	Диета с низким содержанием FODMAP сопровождается улучшением течения СРК у 68–86% пациентов
4.	Мальабсорбция лактозы	Основной причиной непереносимости лактозы является первичная или вторичная недостаточность фермента лактазы, сопровождающаяся формированием синдрома мальабсорбции той или иной степени выраженности

Продолжение таблицы 1

5.	Мальабсорбция фруктозы	Данное состояние схоже с СРК и включает пищеварительное расстройство, при котором всасывание фруктозы нарушено из-за недостатка белка-переносчика фруктозы в энтероцитах тонкой кишки. Это приводит к повышенной концентрации фруктозы во всем кишечнике
6.	Пищевая непереносимость	Пищевая непереносимость определяется как нежелательные реакции на пищу, не обусловленные иммунитетом (фармакологические эффекты пищевых продуктов, салicyлатов, вазоактивных аминов, кофеина, глутамата, серотонина, тирамина и капсаицина), дефектами ферментов (лактазы и сахарозоизомальтазы), транспортными дефектами (фруктозы, Glut-2 и Glut-5), функциональными нарушениями (диспепсия) или психологическими факторами (анорексия и орторексия).
7.	СРК, ассоциированный с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике	Диагноз СИБР у больных с СРК обычно основывается на результатах посева аспирата тощей кишки, но сбор образцов является инвазивным, и изолированный дистальный СИБР часто остается не диагностированным из-за ограниченного доступа
8.	СРК-подобный синдром, ассоциированный с ингибиторами α-амилазы/ трипсина	Применяемая в настоящее время селекция пшеницы с высокой устойчивостью к вредителям ассоциирована со значительным увеличением содержания неглютенных ингибиторов α-амилазы/ трипсина (α-amylase/trypsin inhibitor-ATI), которые представлены молекулами с первичной устойчивостью, содержащимися в пшенице или родственных ей злаках, используемых для защиты от вредителей и паразитов
9.	СРК-подобный синдром, ассоциированный с никелевым аллергическим контактным мукозитом	Продукты, богатые никелем, включают помидоры, какао, бобы, грибы, широколиственные овощи, цельнозерновую муку, кукурузу, лук, чеснок, моллюски, орехи и продукты, содержащиеся в алюминиевых коробках. Диетический Ni является важным фактором манифестации кишечной симптоматики, напоминающей СРК. Кишечная симптоматика при этом может сочетаться с респираторными и неврологическими проявлениями.
10.	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	Нарушение пищеварения из-за дефицита ферментов поджелудочной железы может привести к повышенной выработке газов, боли в животе и диарее.
11.	Микроскопический колит (МК).	Клинической картиной МК обычно является хроническая диарея, без примеси крови с нормальными или близкими к норме результатами колоноскопии.
12.	Диарея с желчными кислотами	Если реабсорбция нарушена из-за заболевания подвздошной кишки или хирургической резекции, то желчные кислоты, поступая в толстую кишку, начинают стимулировать секрецию электролитов и воды, вызывая тем самым диарею. Повышенное воздействие желчных кислот на толстую кишку может происходить и без участия подвздошной кишки.
13.	Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).	Общая распространенность симптомов, подобных СРК (абдоминальная боль, изменение характера стула), среди пациентов в стадии стойкой клинико-инструментальной ремиссии варьирует примерно от 20% до 50% и выше
14.	Натриевая каналопатия	Каналопатии относятся к заболеваниям, вызванным дисфункцией/мутацией субъединиц, кодирующих ген ионных каналов, или взаимодействующих с ними белков с клиническими проявлениями СРК.
15.	Заболевания соединительной ткани	Гипермобильность суставов присутствует у 35,4% пациентов с критериями симптоматики СРК
16.	Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК).	Высокая частота ДБТК и симптомов СРК носит неизбежный характер
17.	Синдром постуральной ортостатической тахикардии	У взрослых это состояние проявляется повышением частоты сердечных сокращений не менее чем на 30 ударов в минуту (уд/мин) в течение 10 мин после вертикального положения или частота сердечных сокращений ≥ 120 ударов в минуту после стояния. В дополнение к ортостатической тахикардии у пациентов могут проявляться симптомы церебральной гипоперфузии и симпатической гиперактивности, и все это ассоциируется с симптомами со стороны ЖКТ из-за нарушения моторики желудка, тонкой и толстой кишки
18.	Расстройства аутистического спектра	Это расстройство развития нервной системы, характеризующееся дефицитом социальной коммуникации и взаимодействия в обществе в дополнение к ограниченному, повторяющимся моделям поведения, интересов или деятельности. У большинства больных желудочно-кишечные симптомы, соответствуют критериям СРК
19.	Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЭЗЖКТ)	ЭЗЖКТ – это хронические воспалительные состояния, характеризующиеся симптомами со стороны ЖКТ и распространением воспаления с доминированием эозинофилов в слизистой при отсутствии вторичных причин эозинофилии
20.	СРК после трансплантации фекальной микробиоты (ТФМБ).	Манифестация симптомов, подобных СРК, после ТФМБ
21.	Синдром активации тучных клеток (САТК).	При САТК тучные клетки (ТК) в значительной степени находятся в виде скоплений (>15 ТК в поле зрения) и располагаются по всей слизистой оболочке и подслизистому слою, включая поверхностные ворсинки. Эти данные демонстрируют, что наследственная альфа-триптаземия связана с гиперплазией ТК в тонкой кишке, что может способствовать манифестации САТК у наблюдаемых лиц с этим генетическим признаком
22.	Внутрибрюшные спайки	Возникают после абдоминальных операций, эндометриоза, воспаления или лучевой терапии и проявляются симптомами СРК с доминированием болевого синдрома
23.	Нарушения ректальной эвакуации	Стойкие симптомы нарушения дефекации связаны с долгосрочными нервно-мышечными последствиями длительного воспаления или хирургическими осложнениями. Неадаптивное поведение, позволяющее справиться с болезненной и частой дефекацией, может способствовать затрудненной дефекации
24.	Эндометриоз	Эндометриоз ЖКТ встречается в 3,8–37% случаев и локализуется в ректосигмоидной области, за которой следуют прямая кишка, подвздошная кишка, аппендикс и слепая кишка и сопровождается СРК-подобным синдромом с доминированием абдоминальной боли
25.	Сахарный диабет	Важную роль в развитии заболеваний ЖКТ при диабете 2-го типа отводится инсулину и глюкозе. Помимо нарушения метаболизма инсулина и глюкозы, критическую роль в развитии СРК играют нейропатия и нарушение моторики пищевода и кишечника.
26.	Желчнокаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром	Одна треть пациентов, которым показана холецистэктомия, соответствует критериям СРК. Лишь незначительная часть пациентов после холецистэктомии предъявляет жалобы только на боли в правом подреберье, в то время как боли в животе сохраняются более чем у 40% пациентов, особенно у тех, у кого до холецистэктомии были симптомы, подобные СРК.

Примечание: FODMAP – это аббревиатура-анagramма, объединившая несколько типов сахаридов, которые называются ферментируемыми короткоцепочечными углеводами. CD – целиакия. СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

Среди всей этой патологии СРК является одним из самых часто встречающихся заболеваний ЖКТ, которым страдает 10–20% взрослого населения во всем мире [4]. У большей части больных с СРК манифестация заболевания отмечается в возрасте до 35 лет, что негативно сказывается на их профессиональной деятельности [5]. Хотя патогенез СРК до конца не изучен, считается, что на развитие заболевания влияют нарушения в работе оси «кишечник – мозг», дисбиоз кишечной микрофлоры, аномальная моторика кишечника, висцеральная гиперчувствительность и дисфункция местной иммунной системы [5]. Общность патофизиологических механизмов и в тоже время их вариабельность в процессе эволюции заболевания дает основание высказать мнение, что классические симптомы СРК, по существу, являются центральным объединяющим звеном всех функциональных заболеваний пищеварительного тракта и существенной частью органической патологии, особенно в периоде ремиссии

Основным клиническим проявлением СРК является боль в животе, связанная с дефекацией, а также изменение режима дефекации или консистенции стула [4]. Симптомы боли в животе при данной патологии и при СРК-подобном синдроме обычно лечат спазмолитическими средствами, которые до настоящего времени остаются базовыми препаратами в купировании абдоминальной боли. Спазмолитики действуют как релаксанты гладкой мускулатуры

или антагонисты, блокируя нервно-мышечную передачу возбуждения [6,7]. В связи с этим спазмолитики считаются основным методом лечения пациентов с СРК [8].

Терапия спазмолитиками основана на применении широкого спектра терапевтических классов с различными механизмами действия. Класс спазмолитиков включает (1) антимускариновые препараты [гиосцин бутилбромид], (2) ингибиторы фосфодиэстеразы, [дротаверин и папаверин], (3) блокаторы натриевых каналов [мебеверин], (4) агонисты периферических опиатных рецепторов [тримебутин], (5) блокаторы кальциевых каналов, [отилоний и пинавериум], (6) прямые релаксанты гладкой мускулатуры, [альверин], и (7) лекарственные средства растительного происхождения [масло мяты перечной]. [9, 10].

Антихолинергические/антимускариновые средства замедляют сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ и опосредованно уменьшают транспорт кальция по кальциевым каналам [11]. Кроме того, эти препараты уменьшают перистальтику толстой кишки [12]. Ингибиторы кальциевых каналов препятствуют поступлению кальция в гладкую мускулатуру ЖКТ, что приводит к ингибированию сокращения гладкой мускулатуры [13]. Прямые релаксанты гладкой мускулатуры воздействуют на гладкую мускулатуру ЖКТ, замедляя поступление натрия через натриевые каналы и препятствуя последующему притоку кальция, что приводит к уменьшению сокращений двенадцатиперстной и толстой кишки (табл. 2) [14].

Таблица 2

Характеристика наиболее часто используемых спазмолитиков

Препарат	Основные пути воздействия на кишечник	Преимущества и недостатки
Мебеверин	Представляет собой производное гидроксibenзамида, которое оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки без антихолинергических побочных эффектов. Он напрямую блокирует натриевые каналы и ингибирует накопление внутриклеточного кальция, ограничивает выход K ⁺ из клетки и практически не всасывается в кровь, что объясняет его высокую селективность к гладким мышцам ЖКТ.	Терапия мебеверином не приводит к постспазмолитической гипотонии, что дает возможность проводить длительную курсовую терапию и избежать развития гипомоторной констипации.
Отилоний	Отилоний блокирует кальциевые каналы L-типа, M-холинорецепторов и NK-2-тахикининовых рецепторов. Антагонизмом отилония с M3-холинорецепторами в клетках крипт толстой кишки объясняют его антисекреторное действие у пациентов с СРК-Д. Кроме того, за счет антагонизма с тахикининовыми рецепторами отилоний снижает периферическую сенсорную афферентную передачу в ЦНС.	Отилоний оказывает более умеренный положительный эффект при лечении диареи, чем плацебо, но его действие не отличается от эффекта плацебо при констипации. Наиболее частые побочные эффекты, такие как сухость во рту, тошнота, головокружение, вызваны периферическим и центральным мускариновым антагонизмом, характерным для данного препарата
Пинавериум	Селективный блокатор α1-субъединицы кальциевых каналов L-типа. Его эффект аналогичен действию блокаторов кальциевых каналов L-типа – нитрендипину и дилтиазему. Кроме кальциевых каналов, он блокирует холинорецепторы.	Пинавериум более выраженно ингибирует кальциевые каналы, чем другие антагонисты кальция. Пинавериум в терапевтических дозах не вызывает нежелательные сердечно-сосудистые эффекты.
Гиосцин	Гиосцин блокирует M-холинорецепторы гладких мышц и секреторных желез. На этом базируются и основной, и побочные эффекты гиосцина. В итоге он снижает моторику ЖКТ и мочевого тракта, что используется в клинической практике	Побочные эффекты гиосцина: кожные реакции (крапивница, сыпь, эритема, зуд) и другие виды гиперчувствительности, тахикардия, сухость во рту, задержка мочи. Применение гиосцина не рекомендуется при миастении, мегаколоне, болезни Гиршпрунга, пациентам с некомпенсированной закрытоугольной глаукомой, при тахикардии, гипертрофии простаты с задержкой мочи, при стенотических процессах в кишечнике
Тримебутин	Агонист опиатных рецепторов, действуя на опиоидные рецепторы автономной нервной системы и миоциты кишечника, регулирует его перистальтику. Препарат нормализует висцеральную чувствительность, тем самым обеспечивает анальгетический эффект и снижение интенсивности боли при СРК	Тримебутин может вызывать ряд нежелательных явлений, таких как повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, спазм сфинктера Одди, что ограничивает применение препарата у пациентов с билиарной патологией. Он может инициировать нарушение менструального цикла. При его применении следует оценивать пользу и риск назначения агонистов опиоидных рецепторов, особенно у женщин.
Дицикломин	Это антихолинергическое средство (третичный амин), блокирующий мускариновые рецепторы	Используется для лечения желудочно-кишечных заболеваний, вызванных кислотно-пептической агрессией и при СРК. Дицикломин не вызывает повышение уровня печеночных ферментов или клинически выраженного острого повреждения печени. Однако необходимо проявлять осторожность у пациентов, которые работают на транспорте и с движущимися механизмами

Дротаверин	Дротаверин является селективным ингибитором изофермента фосфодиэстеразы IV, который эффективен при спазмах гладкой мускулатуры и нарушениях моторики, поскольку действует как миорелаксант без антихолинергических эффектов. Дротаверин оказывает потенциальный блокирующий эффект на кальциевые каналы L-типа	Наиболее часто дротаверин применяют для купирования болевого синдрома при наличии рецидивирующей боли в животе, гастрите, СРК, менструальной боли и при почечной колике. Для него характерна высокая степень безопасности при минимальной частоте нежелательных явлений
Масло перечной мяты	Это летучее масло, получаемое из цветущих частей и листьев <i>Mentha piperita</i> L. Масло перечной мяты обеспечивает сильное ингибирование спонтанных сокращений кишечника, вызывает пролиферацию эпителия в толстой кишке человека. Действие препарата не зависит от нервной стимуляции и, возможно, опосредовано ингибированием кальциевых каналов L-типа.	Активный ингредиент масла перечной мяты – L-ментол – обладает несколькими механизмами воздействия на функциональную боль в животе. Масло перечной мяты действует как блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры. Амплитуда и частота сокращений значительно уменьшаются, что сопровождается увеличением продолжительности фаз I и II, но сокращением фазы III в комплексе мигрирующего моторного нейрона

Таким образом, в настоящее время спазмолитики являются основным методом выбора для лечения пациентов с СРК и СРК-подобным синдромом, поскольку большинство метаанализов свидетельствуют о ряде их существенных преимуществ перед плацебо [15]. Однако эффективность различных спазмолитических средств носит неодинаковый характер [16]. В связи с этим в настоящее время нет официальных руководств или рекомендаций относительно использования спазмолитиков для лечения синдрома центрально-опосредованной боли в животе, в том числе и при СРК и СРК-подобном синдроме [17]. Тем не менее, современные клинические рекомендации на основании полученных результатов ставят спазмолитики в качестве препаратов выбора у пациентов с СРК с доминированием болевого синдрома [18, 19, 20]. Так, систематический обзор 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 2811 пациентов с СРК и 13 различных спазмолитиков, показал значительное уменьшение симптомов СРК на фоне применения спазмолитиков по сравнению с плацебо [18]. Однако спазмолитики представляют собой гетерогенную группу препаратов с различными механизмами действия, что диктует необходимость дифференцированного подхода к их назначению. Особого внимания заслуживают данные о том, что некоторые спазмолитики обладают универсальным действием, купируя не только болевой синдром, но и многие клинические проявления, четко не ассоциированные с ним [21].

Мебеверин – производное фенилэтиламина, является спазмолитическим средством, которое воздействует непосредственно на гладкую мускулатуру кишечника, может оказывать местное обезболивающее действие и обладает слабой атропиноподобной активностью. Проведенные исследования показывают, что спазмолитическая активность мебеверина не ограничивается одной конкретной системой и данное соединение обладает поливалентным спазмолитическим действием, за счет прямого воздействия на гладкие мышцы, включающим изменение ионного обмена кальция и стабилизацию возбудимых мембран; конкурентной антимускариновой активности (примерно в 10–20 раз слабее атропина); местного обезболивающего действия в сочетании с потенцированием симпатических тормозных влияний в результате блокады обратного захвата норадреналина симпатическими нервными окончаниями [4]. Мебеверин, в отличие от других спазмолитиков, не оказывает влияния на моторику кишечника, демонстрируя достаточно высокую эффективность в купировании болевого синдрома при СРК и СРК-подобных синдромах, что обеспечивает высокую приверженность к терапии и высокое качество жизни пациентов [22].

В исследованиях *in vitro* было показано, что мебеверин оказывает папавериноподобное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру подвздошной кишки, матки и желчного пузыря. Он обладает сильным местно-анестезирующим действием. В то же время мебеверин лишь незначительно влияет на нормальную перистальтику кишечника, которая существенно увеличивается при индуцированной гипермоторике [4].

Исследования с применением мебеверина в виде таблеток по 135 и 200 мг показывают, что он не оказывает центрального антихолинергического действия и практически не обладает периферическими эффектами (в 1000 раз меньше, чем атропин). Мебеверин в дозировке 200 мг дважды в день терапевтически эквивалентен мебеверину в дозировке 135 мг трижды в день при лечении абдоминальной боли при СРК с отличной, переносимостью и почти 100%-ной приверженностью к лечению у большинства пациентов. Пиковая скорость выведения обычно наступает в течение 2 ч. Практически 98 % конъюгированных и неконъюгированных метаболитов выводится с мочой через 24 ч. Неизмененный мебеверин с мочой не выводится [22].

В литературе приводятся данные, о благоприятном влиянии мебеверина на симптомы СРК особенно при доминировании болевого синдрома. Так анализ 10 опубликованных статей (восемь рандомизированных и два ретроспективных обсервационных исследования), охватывающих 1945 пациентов, получавших мебеверин, продемонстрировали достаточно высокую его эффективность. В шести исследованиях было обнаружено значительное снижение показателя боли в животе, по сравнению с исходным уровнем, и еще одиннадцать исследований продемонстрировали уменьшение болевого синдрома и дискомфорта в животе после приема мебеверина [23].

Приводятся данные, свидетельствующие о значительном уменьшении болевого синдрома при приеме гладкомышечных релаксантов, включая мебеверин. Так, в метаанализе Roynard et al. [21] доказано значительное уменьшение боли при приеме гладкомышечных релаксантов, включая мебеверин, по сравнению с плацебо (отношение шансов 1,65; 95 % CI: 1,26–2,17). Подобные данные приводят и другие авторы [23].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что мебеверин является эффективным и безопасным средством для лечения пациентов с СРК. У большинства пациентов, участвовавших в исследованиях, терапия мебеверином была связана с уменьшением различных кишечных симптомов, включая боль и дискомфорт в животе, вздутие живота, аномальные или нерегулярные позывы к дефекации, метеоризм, а также нарушения частоты и консистенции стула.

Хотя боль является основным клиническим проявлением СРК, другие симптомы также являются общими из-за многогранного характера заболевания. В ряде исследований приводятся данные о положительном влиянии мебеверина на другие симптомы СРК, включая уменьшение вздутия живота, частоту стула и нормализацию аномальной работы кишечника [4]. В тоже время в большинстве работ не удалось установить влияние спазмолитиков на запор или время прохождения пищевого содержимого через кишечник [24, 25].

СРК существенно снижает качество жизни (КЖ) пациента, превосходя по этому показателю больных сахарным диабетом, лиц, страдающих терминальной стадией заболевания почек или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [26]. В связи с этим проведенное обсервационное исследование эффективности терапии СРК мебеверин в четырех странах (Польше, Египте, Мексике и Китае) показало значительное улучшение КЖ, после восьми недель лечения мебеверин [26]. В данном исследовании было продемонстрировано, что мебеверин оказывает благотворное влияние на желудочно-кишечные симптомы со значительным уменьшением выраженности боли и дискомфорта в животе, а также уменьшения частоты стула, его консистенции и вздутия живота [26].

Заслуживает внимание недавно проведенное в Индии двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование [CTRI/2018/03/012897] для оценки эффективности мебеверина у больных с СРК-Д. В исследование было включено 40 амбулаторных пациентов с СРК-Д. Первая группа принимала мебеверин в таблетках по 200 мг два раза в день в течение 8 недель, в то время как другая получала плацебо. Исходными параметрами были количество опорожнений кишечника в день за последние 7 дней, тяжесть спазмов в животе и оценка качества жизни при СРК (IBSQoL). Были зафиксированы данные о приверженности к лечению и возникающие побочные явления при лечении. В группе мебеверина наблюдалось умеренное, но статистически значимое уменьшение показателей по числу опорожнений и спазмов кишечника и повышение качества жизни, по сравнению с исходным уровнем к 4 и 8 неделям. Изменения в группе плацебо не были статистически значимыми. Кроме того, межгрупповые различия как через 4, так и через 8 недель не носили статистически значимый характер. Приверженность была выше в группе мебеверина, и оба вмешательства хорошо переносились. На основании проведенных исследований авторы пришли к заключению, что мебеверин в дозе 200 мг дважды в день оказывает умеренный положительный эффект при нетяжелых формах СРК с диареей (СРК-Д) у амбулаторных пациентов. В то же время результаты данного исследования подчеркивают значимый многогранный эффект мебеверина в купировании болевого синдрома, уменьшении частоты стула и повышении качества жизни [27].

Нельзя не отметить, что в литературе приводятся данные двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что прямой релаксант гладкой мускулатуры мебеверин не уменьшал симптомы СРК по сравнению с плацебо [27, 28]. Однако эти работы были ограничены небольшими размерами выборки в связи с чем не исключались определенные риски предвзятости как в 1-м, так и во 2-м исследовании [26].

Особого внимания заслуживают данные о том, что при увеличении дозы мебеверина с 135 до 270 мг при использовании препаратов пролонгированного действия три раза в день чрезвычайно редко возникают нежелательные явления минимального характера, связанные с типичным антихолинергическим побочным действием [27]. При этом частота побочных эффектов при приеме мебеверина была сопоставима с приемом плацебо [28, 29]. Эти результаты согласуются с предыдущими отчетами о безопасности этого препарата [21, 30]. Например, метаанализ Т. Poynard, et al. свидетельствует о том, что у 98% пациентов с СРК, получавших мебеверин, побочных эффектов выявлено не было (по сравнению с 99% пациентов в группе плацебо) [24].

В последние годы для купирования абдоминального болевого синдрома используют селективные антагонисты 5-HT₃-серотониновых рецепторов, такие как рамосетрон и алосетрон). Так, Lee и соавт. показали, что мебеверин обладает сопоставимой эффективностью с рамосетроном у пациентов мужского пола с СРК с диареей (СРК-Д) [31, 32]. В частности, не было выявлено различий в общих симптомах СРК, боли/дискомфорте в животе, форме и частоте стула, при ответе на лечение (37% против 38%), при анализе намерения начать лечение или профилях безопасности между двумя препаратами [31, 32]. И наоборот, Jones et al. установили, что алосетрон превосходит мебеверин с точки зрения уменьшения боли и улучшения функции кишечника у женщин с СРК без запоров [33]. Однако, поскольку алосетрон в настоящее время недоступен во многих странах мира, мебеверин на данном этапе, по существу, занимает лидирующие позиции, особенно при лечении мужчин и женщин с СРК, страдающих запорами. При этом необходимо учитывать, что при применении алосетрона имеет место появление серьезных желудочно-кишечных осложнений, в частности, манифестация ишемического колита и тяжелых запоров [34]. Поэтому в США алосетрон доступен только для женщин с тяжелым хроническим синдромом раздраженного кишечника с диареей, не поддающимся традиционной терапии.

В настоящее время на отечественном рынке появился препарат мебеверин с торговым названием Мебеспалин (ООО «Озон», Россия) и Мебеспалин ретард (ООО «Озон», Россия) в соответствующих дозах 135 мг и 200 мг. Препарат производится по высочайшим стандартам GMP, с многоуровневым контролем производства. Впервые в России ООО «Озон», стало выпускать в таблетированной форме Мебеспалин ретард в дозе 200 мг, что позволило уменьшить кратность его приема до 2 раз в сутки и повысить эффективность лекарственного средства в случае недостаточного эффекта в купировании болевого абдоминального синдрома. Компактная таблетка Мебеспалина ретарда удобнее в приеме, чем капсула, особенно, если у пациента есть дисфагия или воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

Мибеспалин – препарат миотропного действия, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Устраняет спазм без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Не обладает антихолинергическим действием. Представленные на рынке лекарственные формы 135 мг и 200 мг дают возможность

использовать схему дозирования соответственно 3 и 2 раза в сутки. При этом прием Мебеспалина ретарда 2 раза в день обеспечивает более высокую приверженность к терапии. Особую эффективность препарат продемонстрировал в качестве симптоматического лечения боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с СРК; при терапии спазма органов ЖКТ (в т.ч. обусловленного органическими заболеваниями) и билиарной патологии. Важно подчеркнуть, что продолжительность приема препарата не ограничена.

Таким образом, согласно результатам ряда исследований, применение препарата мебеверина (Мибеспалина и Мебеспалина ретард) уменьшает интенсивность боли в животе и значительно повышает КЖ пациентов с различными фенотипами СРК (диарея, запор, смешанный). Мебеверин (Мибеспалин) также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном приеме.

Принципиальным отличием препарата мебеверин (Мибеспалин ООО «Озон», Россия) является способность нормализовать показатели двигательной активности кишечника без ее полного подавления. Отсутствие у него способности блокировать М-холинорецепторы и опосредованно стимулировать опиоидные рецепторы дает дополнительные преимущества в повышении КЖ пациентов с СРК и с СРК-подобным синдромом.

Список литературы / References

1. Маев И.В., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Синдром раздраженного кишечника в современной клинической практике. Терапия. 2024. Т. 10. № 3 (75). С. 116–124. Маев И.В., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Irritable bowel syndrome in modern clinical practice. Therapy. 2024. T. 10. No. 3 (75). pp. 116–124. (In Russ.).
2. Осадчук М.А., Липатова Т.Е., Тюльяева Л.А., Миронова Е.Д. Колопроктология. Руководство для врачей / Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 336 с. Osadchuk M. A., Lipatova T. E., Tyulyaeva L. A., Mironova E. D. Coloproctology. Guide for doctors / Moscow, GEOTAR-Media, 2024. – 336 p. (In Russ.).
3. Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.А. СРК-по синдромы в клинике внутренних болезней: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2021. № 6. С. 36–40. Osadchuk A. M., Loranckaya I. D., Osadchuk M. A. IBS syndromes in the clinic of internal diseases: current state of the problem. Medical alphabet. 2021. No. 6. P. 36–40. (In Russ.).
4. Daniłuk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Ryzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review J. Clin Med. 2022 Feb 17;11(4):1044. doi: 10.3390/jcm11041044.
5. Altobelli E., Del Negro V., Angeletti PM, Latella G: Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. Nutrients. 2017, 9:10.3390/nu9090940
6. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. Lancet 2020;396:1675–88.
7. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1285–92.
8. Darren M Brenner, Brian E Lacy. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. Am J Gastroenterol 2021 Aug 1;116(8):1587–1600.
9. Sara Trasera, Claudia Barber, Luis Gerardo Alcalá-González, Stefania Landolfi, Robert Lange, Carolina Malagelada, Maura Corsetti, Marcel Jimenez. Evaluation of the mechanism of action of paracetamol, drotaverine, and peppermint oil and their effects in combination with hyoscine butylbromide on colonic motility: human ex-vivo study. Front Pharmacol. 2024 Jul 10;15:1384070. doi: 10.3389/fphar.2024.1384070. eCollection 2024.
10. Muller-Lissner, S., Andresen, V., Corsetti, M., Bustos Fernandez, L., Forestier, S., Pace, F., et al. (2022). Functional abdominal cramping pain: expert practical guidance. J. Clin. Gastroenterol. 56 (10), 844–852. doi: 10.1097/JCG.0000000000001764

Сведения об авторах

Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор¹. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. SPIN-код: 3108-0478. ORCID: 0000-0003-0485-6802
Осадчук Максим Михайлович, к.м.н., доцент². E-mail: maxlife2004@mail.ru. SPIN-код: 3373-5500. ORCID: 0000-0002-8417-5849

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
² Филиал медицинского университета «Реавиз» в г. Москве «Московский медицинский университет „Реавиз“», Россия

Автор для переписки: Осадчук Михаил Алексеевич. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Для цитирования: Осадчук М.А., Осадчук М.М. Спазмолитики в терапии абдоминального синдрома при СРК и СРК-подобном синдроме в современной клинической практике. Медицинский алфавит. 2024; (34): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-7-12>

11. Tobin G, Giglio D, Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. J Physiol Pharmacol 2009;60:3–21.
12. Centonze V, Imbimbo BP, Campanozzi F, et al. Oral cimetropium bromide, a new antimuscarinic drug, for long-term treatment of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1988;83:1262–6.
13. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. Curr Pharm Des 2004;10:3561–8.
14. Den Hertog A, Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of Guinea-pig taenia caeci. Eur J Pharmacol 1987;138:367–74.
15. Annaházi, A.; Róka, R.; Rosztóczy, A.; Wittmann, T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2014, 20, 6031–6043.
16. Chey, W.D.; Kurlander, J.; Eswaran, S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. JAMA 2015, 313, 949–958.
17. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262–79.
18. Moayyedi, P.; Andrews, C.N.; MacQueen, G.; Karow, N.; C.; Marsiglio, M.; Graff, L.; Kvern, B.; Lazarescu, A.; Liu, L.; Paterson, W.G.; et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J. Can. Assoc. Gastroenterol. 2019, 2, 6–29.
19. Pietrzak, A.; Skrzydło-Radomska, B.; Mulak, A.; Lipiński, M.; Matecka-Panas, E.; Regula, J.; Ryzewska, G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. Prz. Gastroenterol. 2018, 13, 259–288.
20. Jallwa, J.; Imperiale, T.F.; Kroenke, K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials. Ann. Intern. Med. 2000, 133, 136–147.
21. Poynard, T.; Naveau, S.; Mory, B.; Chaput, J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment. Pharm. 1994, 8, 499–510.
22. Darvish-Damavandi, M.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2010, 16, 547–553.
23. El-Haggar SM, Hegazy SK, Abd-El Salam SM, Bahaa MM. Pentoxifylline, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, in adjunctive therapy in patients with irritable bowel syndrome treated with mebeverine. Biomed Pharmacother. 2022 Jan;145:112399. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112399.
24. Poynard, T.; Regimbeau, C.; Benhamou, Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment. Pharm. 2001, 15, 355–361.
25. Gralnek, I.M.; Hays, R.D.; Kilbourne, A.; Naliboff, B.; Mayer, E.A. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology 2000, 119, 654–660.
26. Hou, X.; Chen, S.; Zhang, Y.; Sha, W.; Yu, X.; El Sawah, H.; Afifi, A.F.; El-Khayat, H.R.; Nouh, A.; Hassan, M.F.; et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: Results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. Clin. Drug Investig. 2014, 34, 783–793.
27. Dwaipayan Sarathi Chakraborty, Avijit Hazra, Amrita Sil, Shantasil Pain. Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome? J Family Med Prim Care. 2019 Oct 31;8(10):3173–3178. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_522_19. eCollection 2019 Oct.
28. Kruis W, Weizier M, Schüssler P, et al. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. Digestion 1986;34:196–201.
29. Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A, et al. Management of irritable bowel syndrome in primary care: The results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website. BMC Gastroenterol 2013;13:68.
30. 26. Darvish-Damavandi, M.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2010, 16, 547–553.
31. Lee, K.J.; Kim, N.Y.; Kwon, J.K.; Huh, K.C.; Lee, O.Y.; Lee, J.S.; Choi, S.C.; Sohn, C.I.; Myung, S.J.; Park, H.; et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: A multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. J. Neurogastroenterol. Motil. 2011, 23, 1098–1104.
32. Lee, K.J.; Poong-Lyul, R. A Randomized, Open Labeled, Multicenter Clinical Trial on the Effectiveness and Safety of the 5-HT3-Receptor Antagonist Ramosetron in Male Patients with Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea: Comparison With Mebeverine. Gastroenterology 2011, 140, S-06.
33. Jones, R.H.; Holtmann, G.; Rodrigo, L.; Ehsanullah, R.S.; Crompton, P.M.; Jacques, L.A.; Mills, J.G. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. Aliment. Pharm. 1999, 13, 1419–1427.
34. Friedel D, Thomas R, Fisher RS. Ischemic colitis during treatment with alosetron. Gastroenterology. 2001;120(2):557–60

Статья поступила / Received 04.12.2024
 Получена после рецензирования / Revised 18.12.2024
 Принята в печать / Accepted 28.11.2024

About authors

Osadchuk Mikhail A., DM Sci (habil.), professor¹. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. SPIN-code: 3108-0478. ORCID: 0000-0003-0485-6802
Osadchuk Maksim M., PhD Med, associate professor². E-mail: maxlife2004@mail.ru. SPIN-code: 3373-5500. ORCID: 0000-0002-8417-584

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
² Branch of the Medical University «Reaviz» in Moscow «Moscow Medical University «Reaviz», Russia

Corresponding author: Osadchuk Mikhail A. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

For citation: Osadchuk M. A., Osadchuk M. M. Antispasmodics in the treatment of abdominal syndrome in IBS and IBS-like syndrome in modern clinical practice. Medical alphabet. 2024; (34): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-7-12>



Изменения показателей фетального гемоглобина в крови пациентов циррозом печени с гепаторенальным синдромом 2 типа и с хронической болезнью почек

М. А. Вознюк, Б. Н. Левитан

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цирроз печени (ЦП) в современной популяции имеет большую распространенность и является основной причиной смертности среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта. Течение цирроза печени может усугубляться рядом состояний, которые делают ведение пациентов с данной патологией ещё более сложной задачей. Одним из таких состояний является гепаторенальный синдром (ГРС) 2 типа. Данное состояние является особой формой хронической болезни почек (ХБП), при которой, как считается, изменения в почках в большей степени носят функциональный и обратимый характер. Диагностика и лечение ГРС 2 типа при ЦП требуют особых подходов.

Цель исследования. Установление возможных различий показателей фетального гемоглобина (HbF) у пациентов со структурным повреждением ткани почек при ХБП и нарушениями функции почек, связанными с развитием ГРС 2 типа при ЦП.

Материалы и методы. Набор участников производился среди пациентов терапевтического и гастроэнтерологического отделений ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани. В исследование вошли 40 пациентов с ЦП В, С класса по Child-Pugh без признаков ГРС, 21 – с ЦП и ГРС 2 типа, 92 – с ХБП 3, 4, 5 степени, а также 43 здоровых донора в группе контроля (ГК). Анализ HbF проводился методом ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия с использованием чистых препаратов HbF и авторских моноклониальных антител к Hb F.

Результаты исследования. Для выявления дополнительных критериев дифференциальной диагностики ГРС 2 типа и ХБП было проведено исследование уровня HbF у данных групп пациентов, а также их сравнение по этому показателю с ЦП без ГРС и ГК. В ходе исследования было обнаружено статистически значимое снижение HbF в группе с ХБП по сравнению с больными ЦП с ГРС 2 типа, ЦП без ГРС и ГК.

Заключение. Выявленные изменения позволяют использовать количественное определение уровня HbF для дифференциальной диагностики органического повреждения почек, характерного для ХБП, от нарушения функции почек при ГРС 2 типа у больных ЦП. О наличии у больного ХБП свидетельствует достоверное снижение параметров HbF по сравнению с нормой, в то время как при ЦП с ГРС 2 типа они превышают нормальные значения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фетальный гемоглобин, цирроз печени, гепаторенальный синдром 2 типа, хроническая болезнь почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in fetal hemoglobin levels in patients with liver cirrhosis with type 2 hepatorenal syndrome and chronic kidney disease

M. A. Vozniuk, B. N. Levitan

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Liver cirrhosis (LC) is highly prevalent in the modern population and is the leading cause of death among all gastrointestinal tract diseases. The course of cirrhosis can be aggravated by a number of conditions that makes the management of patients with this pathology even more challenging. One of these conditions is hepatorenal syndrome (HRS) type 2. This condition is a special form of chronic kidney disease (CKD), in which it is believed that changes in the kidneys are largely functional and reversible. Diagnosis and treatment of HRS type 2 in LC require special approaches.

The purpose of the study. To establish possible differences in fetal hemoglobin (HbF) indicators in patients with structural damage to kidney tissue in CKD and renal dysfunction associated with the development of type 2 HRS in patients with LC.

Materials and methods. Participants were recruited among patients of the therapeutic and gastroenterological departments of the State Healthcare Institution of the Astrakhan Regional Clinical Hospital in Astrakhan. The study included 40 patients with Child-Pugh B, C LC without signs of HRS, 21 with LC and HRS type 2, 92 with CKD of stages 3, 4, 5, and 43 healthy donors in the control group (CG). HbF analysis was performed by rocket electrophoresis in agar gel with sodium dodecyl sulfate using pure HbF preparations and the author's monospecific antisera to Hb F.

Results. To identify additional criteria for the differential diagnosis of HRS type 2 and CKD, a study of the HbF level was conducted in these groups of patients, as well as their comparison by this indicator LC without HRS and CG. The study revealed a statistically significant decrease in HbF in the CKD group compared to patients with LC with type 2 HRS, LC without HRS, and CG.

Conclusion. The identified changes allow using quantitative determination of the HbF level for differential diagnostics of organic kidney damage, characteristic of CKD, from renal dysfunction in type 2 HRS in patients with cirrhosis. The presence of CKD in a patient is indicated by a reliable decrease in HbF parameters, compared with the norm, while in cirrhosis with type 2 HRS they exceed normal values.

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

Основная масса этиологических факторов заболевания почек приводит к морфологическим изменениям в структуре почечной паренхимы. Вместе с тем у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом возможно развитие осо-

бого состояния – гепаторенального синдрома (ГРС) [1, 2]. Выделяют два типа ГРС: ГРС 1 типа является одной из форм острого повреждения почек, а ГРС 2 типа – особая форма хронической болезни почек (ХБП) [3]. При этом

общими критериями при постановке диагноза ГРС 2 типа являются следующие: наличие у пациента ЦП в сочетании с асцитом, отсутствие ответа на прекращение приема диуретиков и использование раствора альбумина в дозе 1 г/кг массы тела в течение 2-х дней, отсутствие признаков шока и признаков морфологического повреждения почек (протеинурия >500 мг/сут, гематурия >50 Эр в п/зр, патологические изменения при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек, отсутствие в анамнезе сведений об использовании нефротоксичных препаратов в последнее время [4].

При наличии всех перечисленных условий ГРС 1-го типа определяется при повышении уровня креатинина плазмы $\geq 50\%$ от исходного менее чем за последние 7 дней или $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) менее чем за последние 48 часов. Диагноз ГРС 2-го типа определяется при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73м² в течение более 3-х месяцев [5].

Помимо указанных критериев ГРС для дифференциальной диагностики этого состояния от ОПП при ЦП были протестированы несколько мочевых биомаркеров повреждения канальцев, таких как липокалин, ассоциированный с нейтрофильный желатиназой (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), интерлейкин-18 (IL-18) и белок, связывающий жирные кислоты печени (L-FABP). Была доказана возможность их использования с диагностической целью [6].

В патогенезе ГРС 2 типа принимают участие несколько факторов. Это циркуляторные нарушения, связанные с дисбалансом вазоконстрикции и вазодилатации, системная воспалительная реакция, связанная с бактериальной транслокацией или явной бактериальной инфекцией, надпочечниковая недостаточность и сердечная недостаточность [3].

Портальная гипертензия и выброс провоспалительных медиаторов (ФНО- α , IL-6, IL-1 β) приводят к избыточной продукции эндотелием вен портальной системы локально действующих вазодилаторов, таких как оксид азота и простагландины [7, 8]. Это приводит к расширению сосудов брюшной полости, застою крови в расширенных венах, уменьшению эффективного объема циркулирующей крови и снижению сердечного выброса, что может накладываться на цирротическую кардиомиопатию. При этом для компенсации гемодинамических нарушений в свою очередь активируются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная система [7, 3]. Данная реакция, которая должна сбалансировать вазодилатацию, не достигает своей цели в сосудах брюшной полости в связи с локальным избытком вазодилаторов, однако приводит к спазму сосудов почек и нарушению циркуляции крови в них. Снижению внутригломерулярного кровотока так же способствуют повышенное высвобождение вазопрессина и локальная секреция эндотелина, развивающиеся в ответ на снижение сердечного выброса [9].

Таким образом, дифференциальный диагноз между ГРС и структурными повреждениями почек остается сложной задачей. У пациентов с ЦП уровень креатинина плазмы подвержен влиянию ряда факторов, таких как снижение образования креатинина из креатина в мышцах из-за их истощения, повышение канальцевой секреции креатинина и гипербилирубинемия. Кроме того, объем диуреза,

который может быть использован в общей популяции, у пациентов с ЦП оказывается не репрезентативным из-за значительной задержки натрия, что так же сказывается на клиренсовых пробах [8, 10].

Учитывая все вышесказанное, представляется важным установление новых маркеров, способных помочь при проведении дифференциальной диагностики ГРС 2 типа при ЦП с ХБП. В связи с этим наше внимание привлёк такой показатель, как фетальный гемоглобин (HbF).

Важной особенностью HbF, по сравнению с гемоглобином взрослого (HbA), является его особенность при развитии гипоксии более активно поглощать кислород и отдавать углекислый газ. HbF имеет важное значение в период внутриутробного развития плода. При родоразрешении его количество доходит до 80% от общего гемоглобина (Hb). Затем уровень HbF снижается, но небольшое количество продолжает синтезироваться, и в крови здорового взрослого его процентное содержание составляет от 0,61% до 2,9% от HbA [11, 12].

Ранее нами было показано, что в крови больных ЦП наблюдается повышение содержания HbF, в то время как у пациентов с ХБП, напротив, его снижение по сравнению со здоровыми лицами [11, 12]. Учитывая сложности ранней диагностики и прогнозирования развития ГРС у больных ЦП, было принято решение изучить его состояние у данной категории пациентов.

Цель исследования – установление возможных различий показателей HbF у пациентов со структурным повреждением ткани почек при ХБП и нарушениями функции почек, связанными с развитием ГРС 2 типа у больных ЦП.

Актуальность исследования: в доступной литературе не было найдено информации об определении уровня HbF у пациентов с ГРС, а также применения данного маркера для дифференциальной диагностики ГРС 2 типа с ХБП, что делает исследование актуальным.

Материалы и методы

Нами было обследовано 40 пациентов с ЦП 2, 3 класса тяжести по Child-Pugh без признаков повреждения почек, 21 пациент с ЦП и ГРС 2 типа, а так же 92 пациента с 3, 4, 5 степенями ХБП. В группу контроля вошли 43 практически здоровых донора соответствующего пола и возраста.

Все пациенты проходили лечение в терапевтическом или гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ Александромариинской областной клинической больницы г. Астрахани. Диагностика ХБП и ЦП с ГРС 2 типа осуществлялась на основании жалоб пациентов, их анамнеза, данных физического и лабораторно-инструментального обследования.

Диагноз ХБП, ЦП и ГРС устанавливался в соответствии с современными клиническими рекомендациями: клинические рекомендации Российской ассоциации нефрологов «Хроническая болезнь почек» [13], клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений [14], рекомендации EASL по клинической

практике ведения пациентов с декомпенсированным циррозом печени [5], рекомендации международного асцитического клуба (International Club of Ascites) [10].

У всех пациентов с ХБП, а так же у исследуемых из групп с ЦП и ЦП с ГРС 2 типа проводился количественный анализ HbF методом ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия с использованием чистых препаратов HbF и авторских моноспецифических антисывороток к HbF, которые были получены в научной лаборатории кафедры биохимии Астраханского государственного медицинского университета.

Полученные нами данные накапливались, корректировались, систематизировались при помощи электронных таблиц программы Microsoft Office Excel 2010. Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программы IBM SPSS Statistics 26.

Таблица 1
Сравнение параметров HbF г/л у больных ЦП с ГРС 2 типа, ЦП без ГРС и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF г/л		p
		Me [IQR]	min-max	
ЦП без ГРС	40	3,55 [3,0–4,1]	2,0–7,0	<0,001*
ЦП с ГРС 2 типа	21	3,7 [3,3–4,0]	2,9–4,1	p ₁₋₂ =0,499
Контроль	43	2,75 [2,665–2,835]	2,56–2,94	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2
Сравнение параметров HbF% у больных ЦП с ГРС 2 типа, ЦП без ГРС и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF%		p
		Me [IQR]	min-max	
ЦП без ГРС	40	3,05 [2,5–3,9]	1,7–6,3	<0,001*
ЦП с ГРС 2 типа	21	3,0 [2,8–3,6]	2,2–5,7	p ₁₋₂ =0,585
Контроль	43	1,9 [1,835–1,965]	1,78–2,05	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3
Сравнение параметров HbF г/л и HbF% у больных ЦП с ГРС 2 типа, ХБП и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF г/л		p
		Me [IQR]	min-max	
ХБП	92	1,01 [0,9–1,19]	0,44–1,66	<0,001*
ЦП с ГРС	21	3,7 [3,3–4,0]	2,9–4,1	p ₁₋₂ <0,001*
Контроль	43	2,75 [2,665–2,835]	2,56–2,94	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,027*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4
Сравнение параметров HbF г/л и HbF% у больных ЦП с ГРС 2 типа, ХБП и контрольной группой

Группа	Количество пациентов	Уровень HbF%		p
		Me [IQR]	min-max	
ХБП	92	1,12 [1,025–1,23]	0,77–1,52	<0,001*
ЦП с ГРС	21	3,0 [2,8–3,6]	2,2–5,7	p ₁₋₂ <0,001*
Контроль	43	1,9 [1,835–1,965]	1,78–2,05	p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,023*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Для сравнения независимых групп по количественному признаку, с условием распределения, отличного от нормального, применялся критерий Манна-Уитни для двух сравниваемых групп и критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений для трех и более.

Результаты и обсуждение

Нами были определены уровни HbF г/л и HbF% от общего гемоглобина в группе больных ЦП. С целью поиска различий по уровню данных параметров между пациентами с ЦП без ГРС и ЦП с ГРС 2 типа был проведен сравнительный анализ. Так же данные сравнивались с группой контроля (табл. 1 и 2).

При данном сравнении не была подтверждена статистически значимая разница между группами больных ЦП без ГРС и КГ. Так же было установлено, что отсутствуют статистически значимые различия между группами ЦП без ГРС и ЦП с ГРС 2 типа как в абсолютном, так и процентном отношении HbF к уровню Hb, что не позволяет использовать HbF в качестве диагностического маркера для выявления ГРС 2 типа при ЦП. Следовательно, ГРС 2 типа у больных ЦП, несмотря на развитие тяжелой патологии почек, не приводит к достоверным изменениям абсолютных и процентных параметров HbF, что можно объяснить его реакцией на нарастание тканевой гипоксии при ЦП [11].

В то же время проведенное нами сравнительное исследование параметров HbF у больных ЦП с ГРС 2 типа, у которых имелось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в течение более 3-х месяцев, с группой пациентов с ХБП с аналогичным понижением СКФ позволило выявить существенные различия (табл. 3, 4).

При этом сравнении было установлено статистически значимое различие по содержанию HbF в крови, как в абсолютных значениях, так и по отношению к общему гемоглобину у больных ЦП с ГРС 2 типа и ХБП. Так же подтверждена статистическая значимость различий между исследуемыми группами с группой контроля.

Заключение

Обнаруженные изменения позволяют использовать количественное определение уровня HbF при проведении дифференциальной диагностики органического повреждения почек, характерного для ХБП, от нарушения функции почек при ГРС 2 типа у больных ЦП.

О наличии у больного ХБП свидетельствует достоверное снижение параметров HbF по сравнению с нормой, в то время как при ЦП с ГРС 2 типа они превышают нормальные значения.

Список литературы / References

1. Bucsis T, Kronen E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol. Report.* 2017; 5(2):127–137. DOI: 10.1093/gastro/gox009.
2. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterol.* 2024;166 (4):588–604. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.11.306.
3. Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019. 25(28):3684–3703. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3684.
4. Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal

- function in patients with liver disease. *Liver Int.* 2017. 37 Suppl 1:116–122. DOI: 10.1111/liv.13305.
5. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018; 69(5):1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.009.
6. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*; 2014; 60 (2):622–32. DOI: 10.1002/hep.26980.
7. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin. Nephrol.* 2019; 39(1):17–30. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.002.
8. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019; 71(4):811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
9. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(13):1279–90. DOI: 10.1056/NEJMra0809139.
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim M. K., Parikh C. R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019. 71, 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>.
11. Levitan B, Skvortsov V, Kasyanova T, Vozniuk M. The diagnostic role of fetal hemoglobin and blood oxygen saturation in chronic liver diseases. *Archiv euromedica.* 2021;11(4):77–78. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2021/11/4.20>.
12. Вознюк М. А., Левитан Б. Н., Кривенцев Ю. А. Диагностическое значение фетального гемоглобина при хронической болезни почек. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2024;19(3):198–201. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045>
- Vozniuk MA., Levitan BN., Kriventsev Yu A. Diagnostic value of fetal hemoglobin in chronic kidney disease. *Medical News of North Caucasus.* 2024; 19 (3): 198–201. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045>
13. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 021; 25 (5): 10–82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10–82. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>
- Статья поступила / Received 18.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 26.11.2024
Принята в печать / Accepted 09.12.2024

Сведения об авторах

Вознюк Максим Алексеевич, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования. E-mail: tayson.91@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5902-6796

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования. E-mail: bolev@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6725-8290

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Автор для переписки: Левитан Болеслав Наумович. E-mail: bolev@mail.ru

About authors

Voznyuk Maxim A., assistant at Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Course of Postgraduate Education. E-mail: tayson.91@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5902-6796

Levitan Boleslav N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Course of Postgraduate Education. E-mail: bolev@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Levitan Boleslav N. E-mail: bolev@mail.ru

Для цитирования: Вознюк М. А., Левитан Б. Н. Изменения показателей фетального гемоглобина в крови пациентов циррозом печени с гепаторенальным синдромом 2 типа и с хронической болезнью почек. *Медицинский алфавит.* 2024; [34]: 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-14-17>

For citation: Vozniuk M. A., Levitan B. N. Changes in fetal hemoglobin levels in patients with liver cirrhosis with type 2 hepatorenal syndrome and chronic kidney disease. *Medical alphabet.* 2024; [34]: 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-14-17>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-34-17-26

Клинические и организационные аспекты дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона: опыт городского центра воспалительных заболеваний кишечника

Ю. П. Успенский¹, С. В. Иванов^{1,2}, Ю. А. Фоминых^{1,2}, Е. П. Лыкова³, А. С. Панасюк³, К. В. Дикарев⁴, А. А. Гахраманова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург

⁴СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная диагностика язвенного колита и болезни Крона – воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – достаточно трудна, требует комплексной оценки клинических и анамнестических данных, результатов илеколоноскопии с мультифокальной биопсией и в ряде случаев получения результатов визуализирующих методов диагностики.

Цель исследования: оценка продолжительности временного периода, требующегося для установления диагноза ВЗК, и оценка потенциальных последствий несвоевременного установления данного диагноза.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 253 пациентов с язвенным колитом и 263 пациентов с болезнью Крона, обратившихся в городской центр ВЗК Санкт-Петербурга.

Результаты исследования. У 59% пациентов с язвенным колитом и у 65% пациентов с болезнью Крона диагноз был установлен в течение 3-х месяцев от клинического дебюта. Оценка возможной связи между длительностью периода, потребовавшегося для установления диагноза ВЗК и особенностей течения ВЗК после установления диагноза не выявила статистически значимой связи с частотой рецидивирования и риском развития нежизнеугрожающих осложнений ВЗК. При изучении развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК выявлено, что только 59% подобных осложнений произошли после установления диагноза ВЗК, в остальных же случаях они произошли либо до этого момента, либо стали причиной установления диагноза. Отсутствие диагноза ВЗК повышало риск развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с язвенным колитом в 18 раз, а у пациентов с болезнью Крона – в 13 раз, в сравнении с ситуацией, когда диагноз был установлен и специфическая терапия ВЗК была инициирована.

Заключение. У большинства пациентов с ВЗК, перенесших жизнеугрожающее осложнение ВЗК до момента установления диагноза, потенциально имелось временное «окно возможностей», когда на основании клинических данных можно было заподозрить наличие ВЗК, установить диагноз с последующей своевременной инициацией специфической терапии ВЗК для предотвращения осложненного течения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, дифференциальная диагностика, городской центр ВЗК, Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Регистр ВЗК СПб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and organizational features of ulcerative colitis and Crohn's disease differential diagnosis: the experience of the specialized City clinic for Inflammatory Bowel Diseases

Yu. P. Uspensky¹, S. V. Ivanov^{1,2}, Yu. A. Fominykh^{1,2}, E. P. Lykova³, A. S. Panasyuk³, K. V. Dikarev⁴, A. A. Gahramanova¹

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

²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

³Elizavetinskaya hospital, St. Petersburg, Russia

⁴City Pathology Bureau, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. The initial diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease – inflammatory bowel diseases (IBD) – is quite difficult, requiring a comprehensive evaluation of clinical and anamnesis data, the results of ileocolonoscopy with multifocal biopsy and, results of imaging diagnostic methods (in some cases).

The aim of the study: to estimate the duration of the time period required to establish the IBD diagnosis of and to assess the potential consequences of untimely establishment of this diagnosis.

Materials and methods. The data of 253 patients with ulcerative colitis and 263 patients with Crohn's disease who applied to the city center of St. Petersburg.

Results. In 59% of ulcerative colitis patients with and in 65% Crohn's disease patients the diagnosis was established within 3 months from first clinical signs appearance. Evaluation of the possible association between the duration of the period required to establish the diagnosis of IBD and features of the course of IBD after diagnosis did not reveal a statistically significant association with the rate of recurrence and the risk of developing non-life-threatening complications. When studying the development of life-threatening complications of IBD it was found that only 59% of such complications occurred after the diagnosis of IBD, while in the remaining cases they occurred either before or caused the diagnosis. Untimely diagnosis of IBD increased the risk of life-threatening complications by 18 times in patients with ulcerative colitis, and by 13 times in patients with Crohn's disease, compared to the situation when the diagnosis was established timely and specific IBD therapy for was initiated.

Conclusion. The majority of IBD patients, who suffered a life-threatening complication before the diagnosis was established, potentially had a temporary «window of opportunity», when on the basis of clinical data it was possible to suspect the presence of IBD, establish the diagnosis with the subsequent timely initiation of specific therapy to prevent a complicated course of the disease.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, diagnosis, differential diagnosis, specialized IBD city clinic, Elizavetinskaya Hospital, St. Petersburg, IBD Registry of St. Petersburg

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

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона – в последние десятилетия становятся одним из наиболее актуальных и интенсивно изучаемых разделов современной гастроэнтерологии. Причиной повышенного внимания к данной категории заболеваний являются как неуклонный рост их распространенности в развитых странах, так и хроническое прогрессирующее течение, сопровождающееся частым рецидивированием и высоким риском развития осложнений, что приводит к существенному снижению качества жизни и инвалидизации пациентов молодого трудоспособного возраста, накладывая значительное бремя на системы здравоохранения всех стран [1, 2, 3, 4, 5].

Одной из ключевых проблем ВЗК является несвоевременная диагностика данного заболевания. Так, по данным национального регистра ВЗК, опубликованным в 2023 году, среднее арифметическое значение длительности течения ВЗК от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза в целом по стране составило 1,1 года при язвенном колите и 2,9 года при болезни Крона, при этом средний возраст установления диагноза язвенного колита и болезни Крона (36,1 года и 34,2 года соответственно) был близок к возрасту начала клинических проявлений данных заболеваний (35,3 г. и 31,2 г., соответственно) [6].

Закономерным следствием позднего установления диагноза ВЗК становится позднее начало проведения

специфической терапии ВЗК препаратами 5-аминоса-
лицевой кислоты (5-АСК), глюкокортикоидами, им-
муносупрессорами, таргетными иммуносупрессорами
(ТИС) или генно-инженерными биологическими пре-
паратами (ГИБП) [1, 2, 3, 4] в зависимости от той или
иной клинической ситуации либо отсутствие данной те-
рапии. Соответственно, при отсутствии специфической
терапии заболевание медикаментозно не контролируется
и развивается т.н. «естественным», неуклонно прогрес-
сирующим путем [7, 8], сопровождаясь не только частым
рецидивированием, но и развитием жизнеугрожающих
инвалидизирующих осложнений [9].

Опыт наблюдения пациентов с язвенным колитом и бо-
лезнью Крона в городском центре ВЗК Санкт-Петербурга
на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» [10] позволил
выделить ключевые причины несвоевременной диагностики
ВЗК и пути решения имеющихся трудностей (табл. 1). Сле-
дует отметить, что в данный городской центр ВЗК маршру-
тизируются пациенты, проживающие в 9-ти из 18-ти районов

города, со среднетяжелым или тяжелым течением ВЗК,
с неэффективностью или непереносимостью проводимой
терапии, а также пациенты с дебютом или острым течением
ВЗК (для проведения дифференциальной диагностики ВЗК
и определения тактики дальнейшего лечения).

Дифференциальная диагностика ВЗК проводится с об-
ширным спектром заболеваний желудочно-кишечного
тракта, из числа которых в клинической практике центра
ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» наиболее
часто встречаются инфекционные заболевания кишечника
(в первую очередь – клостридиальная инфекция, которая
также может сопутствовать ВЗК), НПВП-ассоциированная
колопатия и энтеропатия, ишемический колит.

Если рассматривать проблему диагностики ВЗК в кон-
тексте рутинной клинической практики, то можно за-
ключить, что в целом проблема поздней диагностики
язвенного колита болезни Крона обусловлена сложностью
диагностического процесса и интерпретации полученных
результатов, вкпе с недостаточным клиническим опытом

Таблица 1
Ключевые причины несвоевременной диагностики ВЗК и пути решения

Причина несвоевременной диагностики ВЗК	Комментарии	Пути решения
Недостаточная осведомленность врачей первичного звена здравоохранения о клинических, анамнестических, эндоскопических и гистологических признаках ВЗК	Гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики относительно редко сталкиваются с дебютом ВЗК и по этой причине зачастую не имеют достаточного клинического опыта для корректной интерпретации имеющегося комплекса диагностических данных. Ситуация как правило усугубляется недостаточным объемом обследования пациента при первичном обращении	Информирование врачей амбулаторного звена здравоохранения о принципах и алгоритмах диагностики ВЗК
Отсутствие осмотра терминального отдела подвздошной кишки при эндоскопическом исследовании кишечника	Ограничение осмотра кишечника только толстой кишкой может потенциально привести к невыявлению эндоскопических признаков терминального илеита как проявления болезни Крона, а также закономерно не позволяет выполнить забор биоптатов из указанного отдела кишечника	Информирование врача-эндоскописта о необходимости обязательного осмотра терминального отдела подвздошной кишки и забора биоптатов из указанной области при направлении на обследование пациента с подозрением на ВЗК
Невыполнение мультифокальной биопсии в рамках эндоскопического обследования	В рутинной практике обычно забор биоптатов производится только из визуально измененных участков слизистой кишечника, в то время как при подозрении на ВЗК биопсия должна выполняться из всех отделов толстой кишки и из терминального отдела подвздошной кишки. Именно мультифокальная биопсия позволяет уточнить наличие поражения терминального отдела подвздошной кишки и выявить «сегментарность» («очаговость») поражения кишечника, характерную для болезни Крона	Информирование врача-эндоскописта о необходимости выполнения мультифокальной биопсии при направлении на обследование пациента с подозрением на ВЗК
Отсутствие детализированного описания микроскопической картины слизистой оболочки кишечника в результатах гистологического заключения	Часто описание имеющейся гистологической картины сводится к описанию признаков воспалительного процесса, без оценки наличия или отсутствия специфических признаков ВЗК, таких как нарушение архитектоники крипт, снижение количества бокаловидных клеток и др.	Информирование врача-патоморфолога о необходимости максимально детализированного описания микроскопической картины при направлении на исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника пациента с подозрением на ВЗК
Недостаточное внимание к хирургическим осложнениям в анамнезе заболевания	«Необъяснимые» перфорации кишечника в анамнезе, наружные и внутренние свищи, инфильтраты брюшной полости, рецидивирующие анальные трещины могут быть первым проявлением болезни Крона еще до развития типичной эндоскопической и гистологической картины заболевания (особенно у пациентов молодого возраста без какой-либо сопутствующей соматической патологии)	«ВЗК-настороженность» врачей амбулаторного звена здравоохранения в отношении пациентов с хирургическими осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта
Установление диагноза язвенный колит при наличии у пациента болезни Крона (и обратная ситуация)	Клинические, эндоскопические и гистологические проявления язвенного колита и болезни Крона во многом сходны, эта проблема наиболее актуальна при изолированном поражении толстой кишки у пациента с ВЗК	Информирование врачей амбулаторного звена здравоохранения о принципах проведения дифференциальной диагностики между язвенным колитом и болезнью Крона
Отсутствие обследования на предмет наличия кишечных инфекций и паразитозов	Клиническая картина инфекционного процесса в кишечнике и некоторых паразитозов сходна с клиническими проявлениями ВЗК, что требует исключения кишечных инфекций. При этом токсигенные клостридии могут персистировать в кишечнике и на фоне ВЗК, усугубляя картину заболевания и снижая эффективность проводимой в отношении ВЗК терапии	Обязательное обследование пациентов с подозрением на ВЗК на наличие бактерий тифо-паратифозной группы, дизгруппы, исследование на токсины клостридий А и В, исследование на паразитозы
Отсутствие выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при первичном обследовании пациента с подозрением на ВЗК	Болезнь Крона может поражать в том числе и верхние отделы пищеварительного тракта, что требует эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с забором биоптатов (при необходимости). С другой стороны, своевременное выявление эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки крайне важно при планировании терапии глюкокортикоидами	Обязательное выполнение ЭГДС у пациен-тов с подозрением на ВЗК



Рисунок 1. Предложенная иерархия клинических, эндоскопических и гистологических диагностических признаков, позволяющих идентифицировать болезнь Крона при проведении дифференциальной диагностики между болезнью Крона и язвенным колитом

ведения пациентов с ВЗК в дебюте заболевания у врачей первичного звена здравоохранения (вследствие сравнительно низкой инцидентности в сравнении с другой гастроэнтерологической патологией).

С формальной точки зрения диагностический процесс у пациента с подозрением на ВЗК сводится к двум последовательным этапам: сначала устанавливается или отвергается диагноз ВЗК, а при наличии однозначных признаков ВЗК принимается решение о том, какое именно заболевание имеется у пациента – язвенный колит или болезнь Крона. В данном контексте дифференциальная диагностика между язвенным колитом и болезнью Крона в дебюте заболевания имеет первостепенное значение в отношении дальнейшей тактики ведения пациента. Так, в дебюте язвенного колита проводится терапия препаратами 5-АСК, в то время как в дебюте болезни Крона в рамках первой линии терапии назначаются глюкокортикоиды и иммуносупрессоры [1,2,3,4]. Соответственно, неверно установленный первичный диагноз язвенного колита при фактическом наличии у пациента болезни Крона приведет к назначению препаратов 5-АСК, которые не имеют доказанного эффекта в отношении контроля течения болезни Крона, что по сути эквивалентно назначению потенциально неэффективной терапии. Напротив, неверно установленный первичный диагноз болезни Крона при фактическом наличии у пациента язвенного колита приведет к игнорированию потенциально эффективной и достаточно безопасной и хорошо переносимой терапии препаратами 5-АСК в пользу назначения глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, на фоне которых достаточно часто развиваются серьезные побочные эффекты и которые как правило назначаются во второй линии терапии после предшествующего применения препаратов 5-АСК.

Диагноз ВЗК устанавливается на основании совокупности клинических, эндоскопических и гистологических признаков заболевания, также при необходимости используются визуализирующие методы, такие как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, УЗИ кишечника и др. [1, 2, 11, 12].

Клиническая картина язвенного колита и болезни Крона часто бывает сходной, хотя для язвенного колита в большей степени характерна диарея с примесью крови в стуле, а для болезни Крона – сочетание диареи с болями или дискомфортом в животе. Анамнестически на наличие болезни Крона также могут указывать хирургические осложнения, к числу которых относятся перианальное поражение, наружные и внутренние свищи, инфильтраты и абсцессы брюшной полости, стриктуры и перфорации тонкой и толстой кишки. При обоих вариантах ВЗК могут также наблюдаться внекишечные проявления, из числа которых среди пациентов городского центра ВЗК наиболее часто встречаются периферические и осевые артропатии, афтозный стоматит и поражение кожи [9,10].

Специфичными эндоскопическими признаками ВЗК являются эрозии, афты и язвы, отек слизистой (исчезновение или стертость сосудистого рисунка в толстой кишке), контактная ранимость и кровоточивость слизистой оболочки, наличие псевдополипов, а также специфичные для болезни Крона свищи и стриктуры. Основными патогномичными гистологическими признаками язвенного колита являются воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, уменьшение количества бокаловидных клеток, базальный плазмцитоз, базальные лимфоидные скопления, нарушение архитектоники крипт, криптиты и крипт-абсцессы. При оценке морфологических признаков болезни Крона следует учесть, что при данном заболевании иммуновоспалительное поражение распространяется вглубь кишки, в то время как гистологическая оценка биоптата позволяет оценить патоморфологические изменения только на уровне слизистой оболочки. Ключевыми гистологическими признаками болезни Крона являются наличие специфических эпителиоидных гранул, дискретность («сегментарность», «очаговость») поражения пищеварительного тракта, а также иммуновоспалительное поражение тонкой кишки [1, 2, 11, 12]. При этом для язвенного колита характерна гистологическая непрерывность поражения слизистой оболочки толстой кишки, распространяющаяся проксимальнее от ануса. Следует также учесть, что характерные для болезни Крона гранулемы в биоптатах из слизистой оболочки кишки встречаются достаточно редко, так как могут локализоваться глубже области забора биопсийного материала.

На рисунке 1 представлена предложенная авторами иерархия ключевых клинических, эндоскопических и гистологических диагностических признаков, позволяющих идентифицировать болезнь Крона при проведении дифференциальной диагностики между болезнью Крона и язвенным колитом в условиях реальной клинической практики.

Особую диагностическую трудность представляет ситуация с изолированным поражением толстой кишки при ВЗК, которое может быть обусловлено как язвенным колитом, так и колитом при болезни Крона. Для решения данной проблемы на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в 2024 г. было проведено поперечное исследование, позволившее разработать дифференциально-диагностическую модель язвенного

колита и болезни Крона на основании совокупности клинических, эндоскопических и гистологических признаков поражения толстой кишки [13].

Таким образом, диагностика и дифференциальная диагностика ВЗК представляет существенные трудности, что закономерно отражается на сроках установления диагноза.

Цель исследования

Целью исследования была оценка продолжительности временного периода, требующегося для установления диагноза ВЗК, и оценка потенциальных последствий несвоевременного установления данного диагноза.

Материалы и методы

Проведены поперечное и ретроспективное когортное исследование, в которое были включены данные 516 пациентов с ВЗК, обратившихся в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» за период 2020–2023 гг. (у 352-х больных ретроспективные исследовательские данные были получены на основании электронной медицинской документации, а у 164-х пациентов исследовательские данные были собраны очно в рамках амбулаторного приема либо госпитализации). Проведение данного исследования было одобрено Локальным Этическим комитетом Елизаветинской больницы (ЛЭК) в рамках инициативной комплексной темы «Воспалительные заболевания кишечника у взрослых: структура, клинко-патогенетические особенности, эффективность терапевтической тактики, прогнозирование течения» (выписка из протокола № 137 от 27.10.2021). Поскольку одобрение ЛЭК было получено 27.10.2021, в рамках очного амбулаторного приема или госпитализации, исследовательская информация была получена уже после указанной даты, а анамнестические сведения о пациентах, обратившихся в учреждение за период до 27.10.2021 включительно, были собраны только на основании имеющейся медицинской документации.

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом ВЗК, верифицированным на основании эндоскопических и гистологических данных.

При статистическом анализе результатов исследования для описания количественных данных использовались медиана и квартили, а для описания качественных данных – частоты. Для количественных переменных предварительная проверка нормальности распределения проводилась с помощью критериев Шапиро-Улика и Колмогорова-Смирнова. Сравнение частот проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона и его модификаций, сравнение количественных данных проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (так как распределение количественных переменных статистически значимо отличалось от нормального).

При оценке течения ВЗК анализ вероятности развития жизнеугрожающих осложнений проводился с использованием метода Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового критерия и критериев Бреслоу и Тарона-Уэра, расчет значений относительного риска (ОР) развития жизнеугрожающих осложнений с 95 % доверительными интервалами (ДИ) проводился с использованием однофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ SPSS, версия 23.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты исследования

Характеристика выборки пациентов представлена в *таблице 2*. Как видно из представленных данных, у пациентов с болезнью Крона диагноз устанавливался в более раннем возрасте, но продолжительность периода наблюдения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона была сходной. При болезни Крона ожидаемо чаще встречались хроническое непрерывное течение заболевания и хирургическое лечение в анамнезе. Также ожидаемо выявлены различия в используемой в анамнезе терапии: при болезни Крона реже использовались ректальные формы 5-АСК, чаще использовались глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, ТИС и ГИБП.

Таблица 2
Демографическая характеристика когорты пациентов, особенности клинического течения ВЗК и используемая терапия в анамнезе в разрезе варианта ВЗК

	Язвенный колит	Болезнь Крона	p
Всего, n (%)	253 (49,0)	263 (51,0)	
Пол, n (%)			0,537
мужчины	121 (47,8)	118 (44,9)	
женщины	132 (52,2)	145 (55,1)	
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	40,0 (30,5; 55,0)	34,0 (27,0; 34,0)	<0,001
Возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	33,0 (25,0; 47,5)	28,0 (21,0; 41,0)	<0,001
Длительность наблюдения пациента от момента установления диагноза, нед. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	133 (33; 405)	102 (45; 363)	0,620
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения			
При язвенном колите, n (%)			-
проктит	41 (18,1)	-	
левосторонний колит	96 (42,3)	-	
тотальный колит	90 (39,6)	-	
При болезни Крона, n (%)			-
терминальный илеит	-	37 (14,7)	
колит	-	94 (37,3)	
илеоколит	-	109 (43,2)	
другой вариант поражения	-	12 (4,8)	
Вариант течения заболевания, n (%)			0,012
острое	42 (16,6)	30 (11,4)	
хроническое рецидивирующее	176 (69,6)	172 (65,4)	
хроническое непрерывное	35 (13,8)	61 (23,2)	
Нежизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе			<0,001
имелись	92 (36,8)	164 (61,7)	
не имелись	158 (63,2)	102 (38,3)	

Продолжение таблицы 2

Жизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе			<0,001
имелись	20 (7,9)	75 (28,5)	
не имелись	233 (92,1)	188 (71,5)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе			<0,001
проводилось	7 (8,8)	73 (27,8)	
не проводилось	246 (97,2)	190 (72,2)	
Проведение базисной и/или генно-инженерной терапии ВЗК в анамнезе, n (%)			0,864
терапия проводилась	236 (93,3)	244 (92,8)	
терапия не проводилась	17 (6,7)	19 (7,0)	
Пероральные препараты 5-АСК, n (%)			0,369
получал	220 (87,0)	225 (85,6)	
не получал	33 (13,0)	38 (14,4)	
Ректальные препараты 5-АСК, n (%)			<0,001
получал	201 (79,4)	96 (36,5)	
не получал	52 (20,6)	167 (63,5)	
Системные глюкокортикоиды, n (%)			<0,001
получал	83 (32,8)	132 (50,2)	
не получал	170 (67,2)	131 (49,8)	
Топические глюкокортикоиды, n (%)			<0,001
получал	16 (6,3)	58 (22,1)	
не получал	237 (93,7)	205 (77,9)	
Иммуносупрессоры, n (%)			<0,001
получал	33 (13,0)	143 (54,4)	
не получал	220 (87,0)	120 (45,6)	
ГИБП/ТИС, n (%)			0,001
получал	22 (8,7)	51 (19,4)	
не получал	231 (91,3)	212 (80,6)	

Таблица 3

Продолжительность временного периода, прошедшего от момента появления первых характерных кишечных проявлений до установления диагноза ВЗК

	Язвенный колит	Болезнь Крона	p
Длительность периода от момента появления кишечных проявлений до установления диагноза, нед. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	7,0 (4,0; 16,3)	9,0 (4,0; 61,3)	0,001
Градации временного периода от момента появления первых проявлений заболевания до установления диагноза			0,036
до 1 месяца	88 (35,2)	81 (30,5)	
от 1 до 3 месяцев	59 (23,6)	92 (34,6)	
от 4 до 12 месяцев	49 (19,6)	51 (19,2)	
более 12 месяцев	54 (21,6)	42 (15,8)	

Оценка временного периода, прошедшего от момента появления первых характерных кишечных проявлений до установления диагноза ВЗК в разрезе варианта ВЗК, представлена в *таблице 3*.

Как видно из представленных данных, у 58,8 % пациентов с язвенным колитом и у 65,1 % пациентов с болезнью Крона диагноз был установлен в течение периода до 3-х месяцев от момента появления характерных клинических проявлений, и только для одного из 5-ти пациентов с язвенным колитом и одного из 7-ми пациентов с болезнью Крона на установление диагноза потребовалось более 1 года.

Оценка возможной связи между длительностью периода, потребовавшегося для установления диагноза ВЗК и особенностями течения ВЗК в период после установления диагноза не выявила статистически значимой связи с частотой рецидивирования заболевания впоследствии ($p=0,893$ для язвенного колита и $p=0,299$ для болезни Крона), риском развития нежизнеугрожающих осложнений ВЗК ($p=0,866$ для язвенного колита и $p=0,653$ для болезни Крона) и развитием внекишечных проявлений ВЗК ($p=0,949$ для язвенного колита и $p=0,183$ для болезни Крона).

Ключевой задачей исследования была оценка связи между временем, требующимся на установление диагноза ВЗК, и риском развития жизнеугрожающих осложнений. В городской центр ВЗК направляются пациенты в том числе с относительно неблагоприятным и осложненным течением заболевания. Из числа включенных в исследование пациентов с язвенным колитом жизнеугрожающие осложнения в анамнезе зарегистрированы у 7,9 % пациентов с язвенным колитом и у 28,5 % пациентов с болезнью Крона (структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК представлена на *рисунке 2*). При язвенном колите в структуре жизнеугрожающих осложнений преобладала анемия тяжелой степени, в то время как при болезни Крона с наибольшей частотой помимо анемии тяжелой степени встречались перфорация кишки и декомпенсированная стриктура кишки.

При этом результаты изучения хронологии развития жизнеугрожающих осложнений относительно установления диагноза ВЗК продемонстрировали, что только 59 % подобных случаев произошли после установления данного диагноза, в то время как в 29 % случаев они развивались в дебюте заболевания и стали причиной установления диагноза ВЗК, а у 12 % пациентов даже развитие жизнеугрожающего осложнения ВЗК не стало причиной установления диагноза ВЗК (*рис. 3*), при этом статистически значимых различий между язвенным колитом и болезнью Крона по данной хронологической характеристике жизнеугрожающих осложнений выявлено не было ($p=0,510$).

Следует отметить, что в подгруппе пациентов, у которых жизнеугрожающее осложнение произошло до установления диагноза ВЗК или привело к его установлению, развитию осложнения часто предшествовали клиническая картина заболевания, которая потенциально позволила бы своевременно заподозрить наличие у пациента ВЗК, установить данный диагноз, своевременно начать специфическую терапию и тем самым снизить риск развития данного осложнения. На фоне «полного благополучия» жизнеугрожающие осложнения

развились только у 11-ти из 39-ти пациентов (28,2%), в то время как характерные для ВЗК жалобы отмечались в течение более чем одной недели до развития жизнеугрожающего осложнения у 23-х из 39-ти пациентов (59,0%). Медиана продолжительности временного периода от появления первых жалоб до развития жизнеугрожающего осложнения составила 3 недели ($Q_1=0$; $Q_3=48$). Соответственно, у большинства пациентов, перенесших подобное осложнение ВЗК, потенциально имелось некое временное «окно» для своевременной инициации специфической терапии ВЗК и попытки предотвращения неблагоприятного течения заболевания, но данный сценарий развития событий был бы возможен только при своевременном установлении диагноза ВЗК.

Что касается подгруппы пациентов, у которых жизнеугрожающие осложнения развились после установления диагноза, то в данном случае статистически значимой связи между продолжительностью периода от момента первых клинических проявлений до установления диагноза ВЗК и потенциальной возможностью развития жизнеугрожающего осложнения найдено не было ($p=0,410$).

Контроль над течением заболевания, т.е. купирование обострения и дальнейшее предотвращение рецидивов осуществляется только с помощью медикаментозной терапии ВЗК [1,2,3,4]. Тем не менее, после установления диагноза некоторые пациенты оказываются полностью некомплаентны и в силу каких-либо причин не принимают назначенную терапию, что создает ситуацию «естественного» течения ВЗК [7,8]. Оценка риска развития жизнеугрожающего осложнения при подобном «естественном» течении ВЗК в сравнении с медикаментозным контролем заболевания была проанализирована в рамках ретроспективного когортного исследования путем выделения подгруппы пациентов, не принимавших назначенную терапию после установления диагноза ВЗК. В рамках анализа выживаемости Каплана-Майера и однофакторного регрессионного анализа Кокса был учтен временной фактор – продолжительность периода от момента установления диагноза до развития жизнеугрожающего осложнения (либо весь период наблюдения – для тех пациентов, у которых подобных осложнений не было). В данный анализ включались только те пациенты, у которых жизнеугрожающее осложнение развилось уже после установления диагноза ВЗК.

На рисунках 4 и 5 с использованием кривых выживаемости Каплана-Майера представлена вероятность развития жизнеугрожающих осложнений при ситуации, когда терапия ВЗК проводилась в противовес ситуации, когда пациент после установления диагноза в дальнейшем находился без терапии. Как при язвенном колите, так и при болезни Крона сравнение кривых выживаемости Каплана-Майера продемонстрировало статистически значимые



Рисунок 2. Структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК

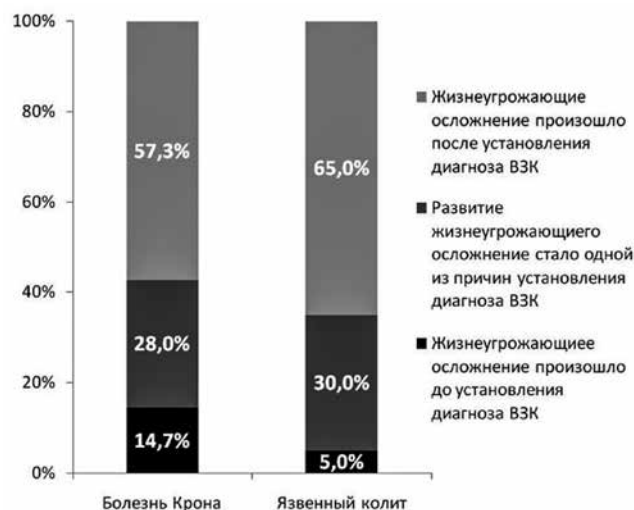


Рисунок 3. Хронологические особенности развития жизнеугрожающих осложнений относительно момента установления диагноза ВЗК

различия между подгруппами пациентов, получавшими и не получавшими терапию, согласно расчету всех трех критериев сравнения ($p<0,001$ для лог-рангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Тарона-Уэра).

В контексте цели исследования ситуация установления диагноза ВЗК с последующим отсутствием терапии ВЗК в отношении течения заболевания эквивалентна ситуации отсутствия установленного диагноза ВЗК, так как и в том, и в другом случае специфическая терапия не проводилась. Рассмотренная ситуация отсутствия специфической терапии ВЗК (т.е. «естественное» течение заболевания [7, 8]) в противовес применению терапии как средства контроля над течением заболевания позволяет рассчитать риски развития жизнеугрожающих осложнений и в случае ситуации отсутствия диагноза ВЗК. Количественная оценка риска развития жизнеугрожающих осложнений с использованием однофакторного регрессионного анализа Кокса продемонстрировала, что отсутствие специфической терапии повышает риск развития данной категории осложнений

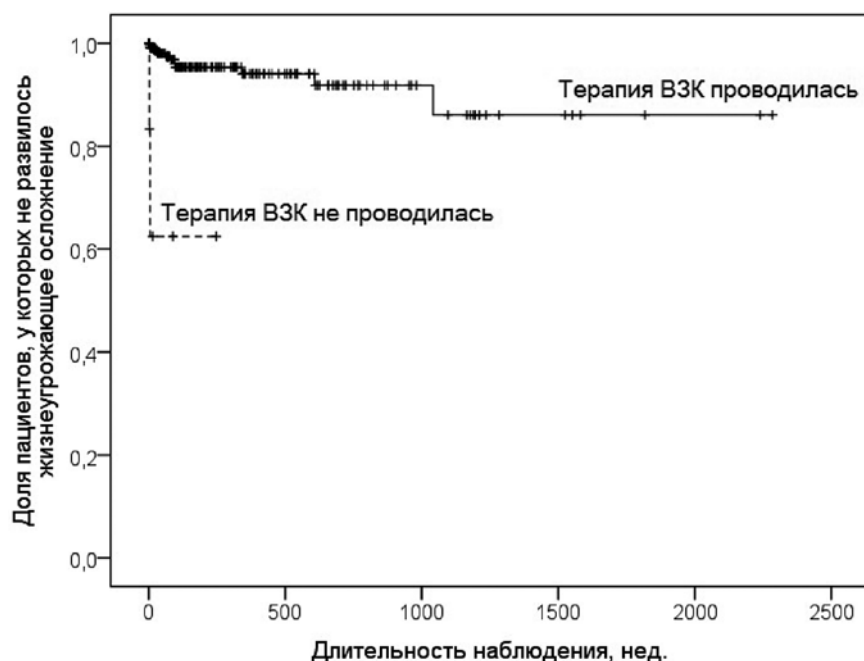


Рисунок 4. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита в разрезе фактора проведения терапии

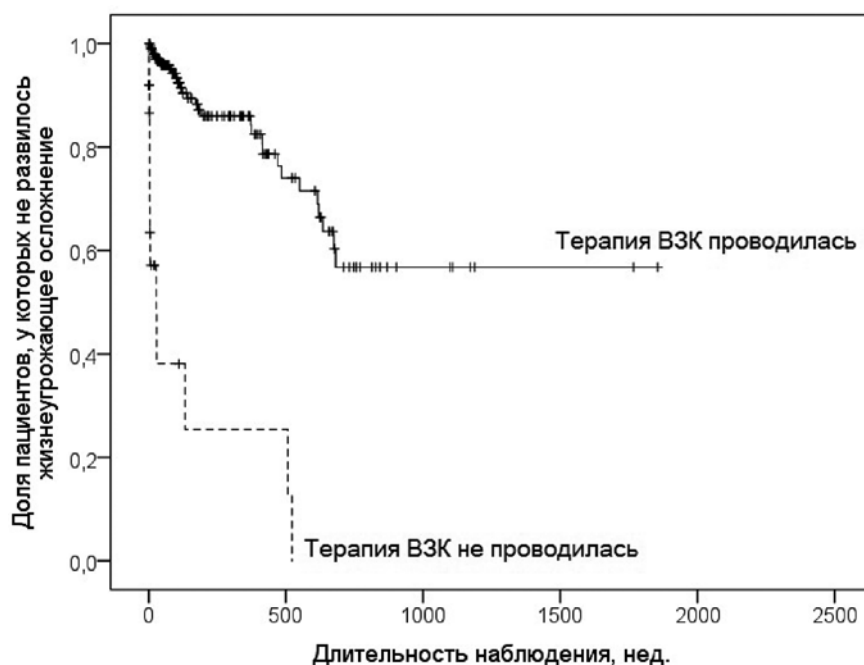


Рисунок 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона в разрезе фактора проведения терапии

при язвенном колите в 17,5 раз (95 % ДИ 3,6–84,3), а при болезни Крона – в 12,5 раз (95 % ДИ 6,3–25,0).

Таким образом, экстраполируя данные результаты на ситуацию, при которой у пациента не устанавливается диагноз ВЗК, можно заключить, что отсутствие диагноза ВЗК повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с язвенным колитом в 18 раз, а у пациентов с болезнью Крона – в 13 раз, по сравнению с ситуацией, когда диагноз установлен и специфическая терапия инициирована.

Таким образом, своевременное установление диагноза ВЗК с последующей инициацией специфической терапии является достоверным фактором предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона.

Обсуждение результатов и заключение

Дифференциальная диагностика ВЗК в дебюте заболевания представляет собой сложный процесс, в котором должны быть учтены клинические особенности течения заболевания, полнота обследования пациента и клинический опыт врача, анализирующего весь комплекс диагностических данных и принимающего окончательное решение касательно окончательного диагноза и инициации специфической терапии ВЗК.

Своевременная диагностика ВЗК является обязательным условием для назначения специфической терапии язвенного колита и болезни Крона, которая является единственным способом достижения ремиссии в дебюте заболевания и последующего контроля над течением ВЗК в рамках противорецидивной терапии, с позиции современных представлений о ведении пациентов данной категории [1, 2, 3, 4, 14].

Так как спонтанная ремиссия ВЗК наблюдается достаточно редко и является непродолжительной, позднее установление диагноза, помимо закономерного итога в виде сохранения существенно снижающей качество жизни пациента клинической симптоматики ВЗК, многократно повышает риск жизнеугрожающих осложнений, который возрастает в 18 раз при язвенном колите и в 13 раз при болезни Крона в сравнении с ситуацией, когда диагноз установлен и специфическая терапия инициирована. При этом следует учесть, что жизнеугрожающие осложнения развиваются на фоне «полного благополучия» как единственное проявление дебюта заболевания менее чем у трети пациентов с ВЗК, перенесших подобные осложнения. Соответственно, в большинстве случаев жизнеугрожающих осложнений имелось «окно возможностей» для своевременной диагностики ВЗК и инициации терапии, которая потенциально позволила бы предотвратить развитие подобных осложнений. Пример клинического наблюдения, при котором несвоевременное установление диагноза болезни Крона привело к последовательному развитию ряда жизнеугрожающих

осложнений и множеству хирургических вмешательств на фоне отсутствия необходимой терапии, представлен в литературе [15].

Безусловно, основным способом повышения эффективности диагностики ВЗК является информирование врачей первичного звена здравоохранения об актуальных диагностических алгоритмах в отношении язвенного колита и болезни Крона, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России и Российской гастроэнтерологической ассоциации. В Санкт-Петербурге под эгидой Комитета по здравоохранению по инициативе главного внештатного специалиста гастроэнтеролога данная образовательная работа проводится на систематическом уровне начиная с 2022 г. Так, обучение врачей терапевтических специальностей амбулаторного звена «на рабочем месте» в формате клинических лекций, посвященных вопросам диагностики, маршрутизации и лечению пациентов с ВЗК, в 2022 г. было проведено в 6-ти городских амбулаторно-поликлинических учреждениях (в т.ч. в городских гастроэнтерологических центрах второго уровня маршрутизации), в 2023 г. – в 13-ти поликлиниках, а в 2024 г. данные клинические лекции будут проведены уже в 14-ти поликлиниках разных районов города. Также под эгидой Комитета по здравоохранению регулярно проводятся тематические сборы гастроэнтерологической службы, посвященные вопросам диагностики и лечения пациентов с ВЗК, и в Санкт-Петербурге организуются всероссийские моно- и политематические научно-практические конференции и гастроэнтерологические конгрессы, посвященные данной проблеме, в которых принимают участие врачи различных специальностей.

Следствием расширения возможности маршрутизации пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге посредством открытия второго городского центра ВЗК в декабре 2020 г. и систематической работы по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам данной категории, проводимой Комитетом по здравоохранению, стал тренд на снижение смертности пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге, наблюдаемый в период с 2020 г. по 2023 г. по данным регионального регистра пациентов с ВЗК Санкт-Петербурга (Регистр ВЗК СПб), функционирующего на базе государственной информационной системы здравоохранения города (рис. 6) [16].

Как видно из представленных на рис. 6 данных, за период с 2020 г. по 2023 г. наблюдается устойчивый тренд снижения смертности по причине летальных осложнений впервые выявленного ВЗК: снижение в 2023 г. на 40 % в сравнении с показателем 2020 года.

Список литературы / References

- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. et al. Clinical guidelines. Ulcerative colitis (K51), adults. Coloproctology. 2023;22(1):10–44. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. Coloproctology. 2023;22(3):10–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>

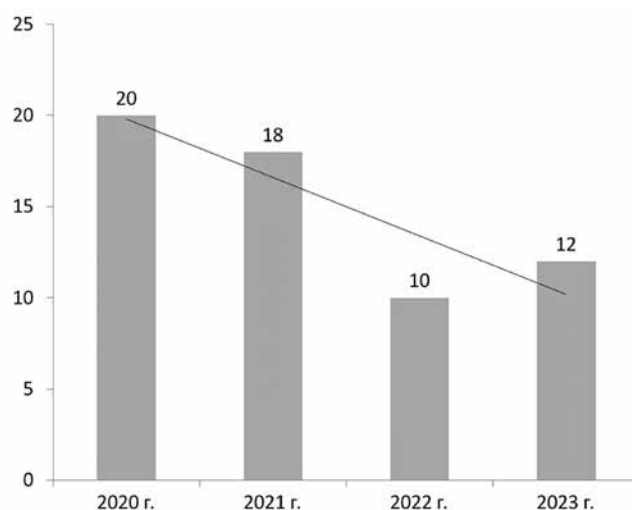


Рисунок 6. Абсолютные цифры смертности пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге за период 2020–2023 гг. по причине летальных осложнений впервые выявленного ВЗК (по данным Регистра ВЗК СПб)

- Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijab178>.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz180>.
- Веселов А.В., Белоусова Е.А., Бакулин И.Г. и соавт. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(специальный выпуск):1137–1145. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1137-1145>.
- Veselov A.V., Belousova E.A., Bakulin I.G. et al. Economic burden and current status of the drug supply management for immune inflammatory diseases (by example of ulcerative colitis and crohn's disease). *Problemy socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(Special Issue):1137–1145 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1137-1145>.
- Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. Колопроктология. 2023;22(1):65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
Belousova E.A., Shelygin Y.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
- Le Berre C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Can we change the natural course of inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231163118. <https://doi.org/10.1177/17562848231163118>.
- Fumery M., Singh S., Dulai P.S. et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:343–356. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>.
- Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. и соавт. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.72.18.006>.
- Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A. et al. Features of the complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.72.18.006>.
- Успенский Ю.П., Петров С.В., Фоминых Ю.А. и соавт. Клинические особенности язвенного колита и болезни Крона в Санкт-Петербурге: опыт работы городского центра воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2024;1:32–40. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.32-40>.
Uspenskiy Y.P., Petrov S.V., Fominykh Y.A. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in St. Petersburg: experience of the specialized city clinic for inflammatory bowel diseases treatment. *Pharmateca*. 2024;1:32–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.32-40>.
- Maaser C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(2):144–164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijy113>.
- Sturm A. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. 2019;13(3):273–284. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijy114>.
- Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В. и соавт. Дифференциальная диагностика иммуновоспалительного поражения толстой кишки при язвенном колите и болезни Крона в раннем периоде течения заболевания: клинические, эндоскопические и гистологические аспекты. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(2):82–96. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.84.96.010>.
Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A., Ivanov S.V. et al. Differential diagnosis of immunoinflammatory lesions of the colon in ulcerative colitis and Crohn's disease in the early period of the course of the disease: clinical, endoscopic and histological aspects. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(2):82–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.84.96.010>

14. Turner D., Ricciuto A., Lewis A. et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treatment strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
15. Петров С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и соавт. Клинический случай осложненного течения болезни Крона: трудности диагностики и лечения. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(3):39–46. <https://doi.org/10.56871/1531.2022.49.85.005>.
Petrov S. V., Uspenskiy Y. P., Fominykh Y. A. Clinical case of complicated Crohn's disease: difficulties of diagnosis and treatment. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(3):39–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/1531.2022.49.85.005>.
16. Успенский Ю.П., Сарана А.М., Мелентьева Л.Н. и др. Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):38–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>.
Uspenskiy Y. P., Sarana A. M., Melentyeva L. N. et al. The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System: Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(4):38–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>.

Статья поступила / Received 01.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 09.12.2024
Принята в печать / Accepted 10.12.2024

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана¹.
E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана¹, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой². E-mail: ivanov.sv@mail.ru. Researcher ID: L-9201–2014. Scopus Author ID: 56648937400. ORCID: 0000-0003-0254-3941

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой², профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана¹.
E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Лыкова Екатерина Павловна, заведующая гастроэнтерологическим отделением³.
Панасюк Алла Сергеевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения³.

Дикарев Константин Валерьевич, к.м.н., заведующий Калининским централизованным патологоанатомическим отделением⁴.

Гахраманова Айшан Алекберовна, ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана¹.

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург

⁴СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Иванов Сергей Витальевич. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Для цитирования: Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Лыкова Е.П., Панасюк А.С., Дикарев К.В., Гахраманова А.А. Клинические и организационные аспекты дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона: опыт городского центра воспалительных заболеваний кишечника. *Медицинский алфавит*. 2024; (34): 17–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-17-26>

About authors

Uspenskiy Yuri P., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy named after professor V. A. Valdman¹. E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Ivanov Sergey V., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy named after professor V. A. Valdman¹, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases with a Clinic². E-mail: ivanov.sv@mail.ru. Researcher ID: L-9201–2014. Scopus Author ID: 56648937400. ORCID: 0000-0003-0254-3941

Fominykh Yulia A., DM Sci (habil.), associate professor; head of Dept of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic², professor at Dept of Faculty Therapy named after Professor V. A. Valdman¹. E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813

Lykova Ekaterina P., head of Gastroenterology Dept³.

Panasjuk Alla S., gastroenterologist at Gastroenterology Dept³.

Dikarev Konstantin V., PhD Med, head of the Kalinin Centralized Pathological Anatomy Dept⁴.

Gakhramanova Aishan A., resident at Dept of Faculty Therapy named after Professor V. A. Valdman¹.

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

²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

³Elizavetinskaya hospital, St. Petersburg, Russia

⁴City Pathology Bureau, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Ivanov Sergey V. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

For citation: Uspenskiy Yu. P., Ivanov S. V., Fominykh Yu. A., Lykova E. P., Panasyuk A. S., Dikarev K. V., Gakhramanova A. A. Clinical and organizational features of ulcerative colitis and Crohn's disease differential diagnosis: the experience of the specialized City clinic for Inflammatory Bowel Diseases. *Medical alphabet*. 2024; (34): 17–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-17-26>



Подписка на журнал 2024–2025



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология»

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 700 руб. за номер, электронной версии – 500 руб. за номер. Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфамед»

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): 2800 руб. (печатная версия) или 2000 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-банк издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Молекулярно-генетические исследования в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*

Н. В. Барышникова^{1,2,3}, М. Д. Ловчикова⁴, И. И. Шишлова^{5,6}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

⁴ БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 4», Сургут

⁵ ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань

⁶ ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Астрахань

РЕЗЮМЕ

Вопросы оптимизации ведения пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, остаются актуальными в клинической терапии и гастроэнтерологии вот уже в течение многих лет. Это связано как с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* в России: в зависимости от региона она составляет 35–60%, так и с потенциальной канцерогенностью микроорганизма в отношении развития рака желудка. Согласно клиническим рекомендациям, при проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта в качестве метода первичной диагностики инфекции могут быть рекомендованы быстрый уреазный тест со взятием биоптата из антрального отдела и тела желудка или полимеразная цепная реакция (ПЦР) с биоптатом желудка. Повысить эффективность диагностики может расширенное молекулярно-генетическое типирование микроба, с определением нескольких генов, кодирующих синтез факторов патогенности *H. pylori*, а также анализом резистентности микроба к антибиотикам (детекция генов, кодирующих мутации, сопряженные с резистентностью микроорганизма). Благодаря комплексу исследований, включающих не только верификацию возбудителя, но и молекулярно-генетическое типирование инфекции методом ПЦР, можно существенно оптимизировать тактику ведения пациентов, инфицированных *H. pylori* и обеспечить персонализированный подход к проведению антихеликобактерной терапии в зависимости от вирулентности и резистентности штамма возбудителя, которым инфицирован человек. Возрастает актуальность и широта использования полногеномного секвенирования *H. pylori*, однако это исследование не применяется в рутинной медицинской практике, в том числе из-за высокой стоимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*, полимеразная цепная реакция, молекулярно-генетическое исследование, диагностика, секвенирование, резистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular-genetic studies in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection

N. V. Baryshnikova^{1,2,3}, M. D. Lovchikova⁴, I. I. Shishlova^{5,6}

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

² Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

³ Institute of Experimental Medicine, St-Petersburg, Russia

⁴ Surgut City Clinical Polyclinic No. 4, Surgut, Russia

⁵ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

⁶ Private healthcare institution «Medical and Sanitary Unit», Astrakhan, Russia

SUMMARY

The issues of optimizing the management of patients infected with *Helicobacter pylori* have remained relevant in clinical therapy and gastroenterology for many years. This is due both to the high prevalence of *H. pylori* infection in Russia: depending on the region, it is 35–60%, and to the potential carcinogenicity of the microorganism in relation to the development of stomach cancer. According to clinical recommendations, when conducting an endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract, a rapid urease test with a biopsy from the antrum and the body of the stomach or polymerase chain reaction (PCR) with a biopsy of the stomach may be recommended as a method of primary diagnosis of infection. Enhanced molecular genetic typing of the microbe can increase the effectiveness of diagnosis, with the identification of several genes encoding the synthesis of pathogenicity factors *H. pylori*, as well as the analysis of microbial resistance to antibiotics (detection of genes encoding mutations associated with microbial resistance). Thanks to a set of studies that include not only verification of the pathogen, but also molecular genetic typing of infection by PCR, it is possible to significantly optimize the management tactics of patients infected with *H. pylori* and provide a personalized approach to antihelicobacter therapy depending on the virulence and resistance of the strain of the pathogen with which a person is infected. The relevance and breadth of the use of full-genome *H. pylori* sequencing is increasing, however, this study is not used in routine medical practice, including due to the high cost.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*, polymerase chain reaction, molecular genetic research, diagnosis, sequencing, resistance.

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

Вопросы оптимизации ведения пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, остаются актуальными в клинической терапии и гастроэнтерологии вот уже в течение многих лет. Это связано как с высокой распростра-

ненностью инфекции *H. pylori* в России: в зависимости от региона она составляет 35–60% [1, 2], так и с потенциальной канцерогенностью микроорганизма в отношении развития рака желудка [3, 4].

При обращении пациента с жалобами на желудочную диспепсию важно как можно раньше исключить или подтвердить у него инфицирование *H. pylori* для своевременного назначения эрадикационной терапии. Большинству взрослых пациентов с диспепсией при диагностике причины жалоб проводится эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно клиническим рекомендациям, в этом случае в качестве метода первичной диагностики инфекции могут быть рекомендованы быстрый уреазный тест со взятием биоптата из антрального отдела и тела желудка или полимеразная цепная реакция (ПЦР) с биоптатом желудка [5].

Обращает на себя внимание тот факт, что при проведении скрининга на наличие микроорганизма не у всех *H. pylori*-позитивных лиц присутствуют жалобы со стороны пищеварительной системы. Это может объясняться гетерогенностью штаммов микроорганизма, которую можно проанализировать с помощью методов молекулярно-генетического типирования микроорганизма, к которым относятся и вышеупомянутое ПЦР-исследование. Расширенное молекулярно-генетическое типирование с определением нескольких генов, кодирующих синтез факторов патогенности *H. pylori*, в повседневной врачебной практике не проводится, несмотря на то, что его использование смогло бы существенно оптимизировать тактику ведения пациентов, инфицированных этим микроорганизмом, обеспечить персонализированный подход к проведению антихеликобактерной терапии в зависимости от вирулентности штамма *H. pylori*, которым инфицирован человек, а также прогнозировать развитие той или иной *H. pylori*-ассоциированной патологии и риск развития рака желудка. Также молекулярно-генетическое исследование является альтернативой бактериологическому исследованию для определения резистентности микроба к антибиотикам (детекция генов, кодирующих мутации, сопряженные с резистентностью микроорганизма) [6].

Уже в 90-х годах XX века ученые говорили о разных штаммах *H. pylori*, отличающихся по своему геному, выделяли «ультрогенные» (вырабатывают цитотоксины, ассоциированы с язвенной болезнью, активным гастритом) и «неультрогенные» (не вырабатывают цитотоксины, ассоциированы с простым гастритом) штаммы микроорганизма [7]. В литературе уже накоплены данные, что различные по генотипу штаммы *H. pylori* возможно различны и по вирулентности. Важную роль в формировании вирулентности микроба играет ген *cagA*⁺, который, как известно, считается маркером острова патогенности и кодирует синтез одного из наиболее агрессивных цитотоксинов – CagA. Присутствие в геноме *H. pylori* гена *cagA* по данным ряда авторов связано с развитием язвенной болезни, прогрессированием атрофии слизистой оболочки желудка, повышением риска развития рака желудка, снижением эффективности эрадикационной терапии [8, 9]. Количество генов, обеспечивающих патогенный потенциал *H. pylori*, достаточно велико. Это гены группы *cag* (*cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagF*, *cagH*), гены *vacA*, *iceA*, *babA*, *flaA*, *flaB*, *hopQ*, *hopP*, *hopZ*, *hpaA*, *napA*, *oipA*, *sabA*, *ureA*, *ureB*, *ureC*, *ureI*, *rdxA*, *fixA*, *fdxB*, *sodB*, *kat* и др. [10]. Генами, кодирующими синтез наиболее важных, с точки зрения их роли в развитии патологического процесса,

факторов патогенности, считаются гены *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA* [11, 12, 13]. Однако в последнее время в связи с выявлением новых генов и их продуктов спектр факторов патогенности *H. pylori* расширяется. Функция многих генов *H. pylori* еще не так подробно изучена. Тем не менее, их роль в развитии патологических изменений в организме человека очевидна, что подтверждает множество различных исследований (табл.).

Полимеразная цепная реакция

Верификация *H. pylori* проводится в биоптатах слизистой оболочки желудка. Для детекции микроорганизма используются биоптаты из тела и антрального отдела желудка, взятые при проведении фиброэзофагогастроудоденоскопии.

Метод стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР) включает в себя три этапа.

1. Выделение ДНК из клинического образца (биоптата).
2. Амплификация специфических фрагментов ДНК.
3. Детекция продуктов амплификации.

При выделении ДНК каждый биоптат весом от 300 до 500 мг помещается в пластиковую пробирку типа Эппендорф 1,5 мл и измельчается до получения практически гомогенной суспензии. Затем в каждую пробирку добавляется 100 микролитров (мкл) лизирующего раствора из набора, и пробы инкубируются в течение 60 минут при температуре 65 °C в термостате. После этого пробы перемешиваются на вортексе, а затем центрифугируются 5 с при 5 тыс.об./мин на микроцентрифуге. Если проба растворилась не полностью, пробирки с ней центрифугируют на микроцентрифуге 5 мин при максимальных оборотах и используют для выделения ДНК надосадочную жидкость, перенося ее в новую пробирку. Затем в каждую пробирку отдельным наконечником добавляется по 25 мкл предварительно ресуспендированного сорбента из набора, пробы перемешиваются на вортексе дважды с интервалом в две минуты и отстаиваются в штативе в течение пяти минут. Затем пробы центрифугируются при 5 тыс.об./мин в течение 30 с, после чего удаляется надосадочная жидкость с использованием вакуумного отсасывателя и отдельного наконечника для каждой пробы. Затем в пробы добавляют по 300 мкл раствора для отмывки 1 из набора и перемешивают на вортексе до полного ресуспендирования сорбента. После этого пробы центрифугируют при 5 тыс.об./мин в течение 30 с для осаждения сорбента, затем надосадочная жидкость удаляется с использованием вакуумного отсасывателя и отдельного наконечника для каждой пробы. Затем дважды проводится следующая процедура отмывки: в пробы добавляют по 500 мкл раствора для отмывки 2 из набора и перемешивают на вортексе до полного ресуспендирования сорбента, после чего пробы центрифугируют при 10 тыс.об./мин в течение 30 с для осаждения сорбента, затем надосадочная жидкость удаляется полностью с использованием вакуумного отсасывателя и отдельного наконечника для каждой пробы. После этого пробирки с открытыми крышками помещаются в термостат при температуре 65 °C на 5–10 минут для подсушивания сорбента. Затем в пробирки добавляется по 50 мкл ТЕ-буфера из набора для элюции ДНК.

Таблица

Отдельные факторы патогенности *H. pylori* и их роль в патогенезе *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [10–19]

Гены, кодирующий синтез фактора патогенности	Факторы патогенности (белок)	Свойства факторов патогенности
<i>babA1, babA2</i> (blood group antigen-binding adhesion)	BabA1, BabA2	Фактор адгезии, рецептор клеток Lewis, предположительно связан с более высокой частотой развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной инфекции <i>H. pylori</i> , а также с аденокарциномой желудка (BabA2)
<i>cagA</i> (cytotoxin-associated gene)	CagA	Цитотоксин, маркер «острова патогенности» <i>H. pylori</i> , способствует повышению активности антрального гастрита участвует в язвообразовании, развитии атрофии, в процессе деградации и разрушения межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазии и метастазировании, стимуляции выработки интерлейкина-8, связан со снижением эффективности эрадикации <i>H. pylori</i>
<i>cagC</i> (cytotoxin-associated gene)	CagC	Цитотоксин, стимулирует выработку интерлейкина-8
<i>cagE</i> (cytotoxin-associated gene)	CagE	Цитотоксин, стимулирует выработку интерлейкина-8
<i>cagF</i> (cytotoxin-associated gene)	CagF	Цитотоксин, вовлечен в процесс распознавания и доставки CagA в каналы T4SS (IV секреторной системы)
<i>cagH</i> (cytotoxin-associated gene)	CagH	Цитотоксин, маркер интактного острова патогенности, стимулирует выработку интерлейкина-8
<i>cagL</i> (cytotoxin-associated gene)	CagL	Действует как белок основного комплекса в T4SS и связывается с интегрином, способствует транслокации CagA, индуцирует экспрессию IL-8
<i>cagT</i> (cytotoxin-associated gene)	CagT	Действует как основной комплексный белок в T4SS, помогает в транслокации CagA
<i>cagY</i> (cytotoxin-associated gene)	CagY	Связывается с интегрином, модулирует иммунный ответ, способствуя персистенции бактерий, изменяет функции T4SS
<i>flaA, flaB</i> (flagellin A- and B-subunit)	FlaA, FlaB	Обеспечивают подвижность микроорганизма
<i>hopQ, hopP, hopZ</i> (HP outer membrane protein)	HopQ, HopP, HopZ	Обеспечивают колонизацию и обсемененность слизистой оболочки желудка
<i>hpaA</i> (adhesion gene of <i>H. pylori</i>)	HpaA	Фактор адгезии
<i>iceA1, iceA2</i> (induced by contact with epithelium)	IceA1, IceA2	Фактор адгезии
<i>napA</i> (neutrophil-activating protein)	NapA	Активатор нейтрофилов и окислительного стресса, способен индуцировать процесс освобождения свободных радикалов в нейтрофилах, что приводит к повреждению слизистой оболочки желудка человека
<i>oipA</i> (outer inflammatory protein)	OipA	Поддерживает воспаление слизистой оболочки желудка, связан с секрецией интерлейкина-8 и интерлейкина-6, со степенью обсемененности <i>H. pylori</i> слизистой оболочки желудка, выраженностью нейтрофильной инфильтрацией, с развитием интерстициальной метаплазии
<i>sabA</i> (sialic acid-binding adhesin)	SabA	Поддерживает воспаление, способствует персистенции инфекции <i>H. pylori</i>
<i>ureA, ureB, ureC, ureI</i>	UreA, UreB, UreC, UreI	Уреаза является собственно маркером инфекции <i>H. pylori</i> и фактором защиты микроорганизма от действия соляной кислоты, обеспечивает длительное персистирование <i>H. pylori</i> в желудке человека, усиливает воспалительные реакции посредством активации моноцитов, нейтрофилов, секреции цитокинов, образования свободных радикалов и окиси азота. Считается, что большая субъединица уреазы – UreB – действует как аттрактант для лейкоцитов
<i>vacA</i> (vacuolating-associated cytotoxin)	VacA	Цитотоксин, фактор адгезии, достоверно уменьшает скорость реэпителизации экспериментальных язв и пролиферацию эпителиоцитов за счет нарушения целостности цитоскелета, обеспечивает пассивный транспорт мочевины через эпителиальные клетки желудка, влияет на выживание <i>H. pylori</i> в клетках хозяина, стимулирует апоптоз клеток
<i>rdxA</i> (oxygen-insensitive NADPH nitroreductase), <i>frxA</i> (NADPH flavin oxidoreductase), <i>fdxB</i> (ferredoxin-like protein)	RdxA, FrxA, FdxB	ферменты окислительного метаболизма, участвуют в формировании резистентности к метронидазолу
23S rRNA	Точечные мутации A2144G, A2143G, A2143C, A2115C, A2142G, C2182T, T2717C	участвуют в формировании резистентности к кларитромицину
<i>HtrA</i>	Протеаза	Действует как протеаза, разрушающая неправильно свернутые белки, обеспечивает доставку CagA, расщепляет белки плотных контактов (окклюдин, клаудин-8 и E-кадгерин)
<i>kat</i>	Каталаза	Позволяет <i>H. pylori</i> подавлять иммунный ответ организма хозяина, катализируя реакцию превращения бактерицидных соединений кислорода, высвобождаемых активированными в результате инфекции нейтрофилами, в кислород и воду, являющиеся безвредными для микроба
<i>sodB</i>	Супероксиддисмутаза	Позволяет <i>H. pylori</i> подавлять иммунный ответ организма хозяина, катализируя реакцию превращения бактерицидных соединений кислорода, высвобождаемых активированными в результате инфекции нейтрофилами, в кислород и воду, являющиеся безвредными для микроба

Пробы перемешиваются на вортексе и помещаются в термостат при температуре 65 С° на 5 минут. После этого пробы центрифугируют при 12 тыс.об./мин в течение 1 минуты на микроцентрифуге. В результате процесса выделения ДНК надосадочная жидкость содержит очищенную ДНК *H. pylori*.

Для реакции амплификации проводится специальная подготовка образцов. В пробирку для ПЦР (0,6 мл) из расчета на одну пробу добавляется: 14 микролитров дистиллированной воды, 2,5 микролитра буфера для Taq ДНК-полимеразы, 1 микролитр dNTP (дезоксинуклео-

тидтрифосфат), 0,5 микролитра праймера прямого + 0,5 микролитра праймера обратного, 0,25 микролитров Taq-полимеразы. После этого пробирки центрифугируют для перемешивания компонентов смеси и в каждую пробирку отдельным наконечником добавляют 5 мкл ДНК из пробы. Затем пробирки повторно центрифугируют для перемешивания компонентов смеси и наливают в каждую пробирку сверху 50 мкл минерального масла.

Реакция амплификации проводится на специальных аппаратах с использованием программы амплификации, включающей 3 этапа с повторением данного цикла 35 раз:

1. Денатурация ДНК (расплетение двойной спирали) при температуре 94 °C в течение 30 с.
2. Отжиг (присоединение) праймеров при температуре 57 °C–60 с.
3. Достраивание цепей ДНК при температуре 72 °C–60 с.

После завершения реакции амплификации проводится электрофорез в 1,5 % агарозном геле (1,5 грамма агарозы, 100 мл 1 % ТАЕ-буфера, 7 мкл бромистого этидия). Каждая проба смешивается с 2 микролитрами краски с бромфенолом и ксилена цианолом и аккуратно наносится на 1,5 % агарозный гель в специальные лунки. Электрофорез проводится в горизонтальной камере в Трис-ацетатном буфере при напряжении 60 вольт и силе тока 50 миллиампер в течение 30–40 минут. Затем ДНК фрагменты наблюдаются в ультрафиолете для определения бендов, свидетельствующих о наличии или отсутствии микроорганизма.

Помимо стандартной методики ПЦР-исследования используют ПЦР с флуоресцентной детекцией (ПЦР-ФД) и ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). При ПЦР-ФД в реакционную смесь добавляют специфический флуоресцентный зонд и далее через 30–40 циклов определяют уровень флуоресценции. Наиболее информативным считается метод ПЦР-РВ, когда в реакционную смесь также добавляется или специфический флуоресцентный зонд (TaqMan и др.), или интеркалирующий краситель (SYBR GreenI и др.), но в этом случае амплификатор позволяет детектировать флуоресценцию каждый цикл и наблюдать рост количества ПЦР-продукта в каждой пробирке, и далее по имеющейся калибровке определять точное исходное количество образца в пробе. Таким образом, ПЦР-РВ позволяет осуществлять количественную оценку содержания ДНК в исследуемом материале [20, 21].

Меньшей популярностью пользуется ПЦР-диагностика *H. pylori* в слюне, кале, моче в связи с риском получения ложноотрицательных результатов, т.к. забор производится не из типичного места обитания бактерии. Данный вариант диагностики носит скорее научную направленность.

Секвенирование генома

Возрастает актуальность и широта использования полногеномного секвенирования *H. pylori* [6]. В качестве материала исследования могут быть использованы биоптаты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, фекалии. По сути, секвенирование генома отличается от ПЦР-исследования только последним этапом, когда после выделения ДНК/РНК и амплификации проводится собственно секвенирование: определение нуклеотидных последовательностей различных генов микроорганизмов [22], полученных

в результате амплификации отдельных генов бактерий [23]. В основном для идентификации используют гены, кодирующие 16S и 23S рибосомальные-РНК (р-РНК), т.к. они присутствуют во всех бактериальных клетках и являются видоспецифичными для большинства микроорганизмов [24]. Использование для идентификации гена 16S р-РНК (присутствует в геноме всех известных бактерий и архей, но отсутствует у вирусов и в ядерных хромосомах эукариот), позволяет различать близкородственные виды и подвиды микроорганизмов [25]. Поскольку нуклеотидные последовательности 16S р-РНК многих известных бактерий доступны, при проведении секвенирования выявленные последовательности анализируемых микроорганизмов можно сравнить с присутствующими в базах данных и идентифицировать бактерии [26].

В диагностике генома бактерии используют несколько методов.

1. Метод Сэнгера (ферментативный)

Метод заключается в синтезе новой комплементарной ДНК-цепи на ДНК-матрице с помощью фермента ДНК-полимеразы. Синтез проводится в 4 разных пробирках с реакционной смесью, состоящей из праймера, стандартных дезоксинуклеотидов (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), а также малого количества одного из четырех радиоактивно меченых дезоксинуклеотидов (дидезоксинуклеотидов). Готовятся четыре раствора с каждым ddNTP по отдельности. У дидезоксирибонуклеотидов (ddATP, ddGTP, ddCTP, or ddTTP) отсутствует 3'-гидроксильная группа, поэтому после их включения в цепь дальнейший синтез обрывается. Таким образом, в каждой пробирке образуется набор фрагментов ДНК разной длины, которые заканчиваются одним и тем же нуклеотидом (в соответствии с добавленным дидезоксинуклеотидом). После завершения реакции содержимое пробирок разделяют электрофорезом в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях и проводят автордиографию гелей. На сегодняшний день секвенирование ДНК по Сэнгеру полностью автоматизировано. В настоящее время вместо радиоактивно меченных нуклеотидов используют дидезоксинуклеотиды с флуоресцентными метками с разными длинами волн испускания, благодаря чему реакцию можно проводить в одной пробирке. Реакционную смесь разделяют капиллярным электрофорезом, фрагменты ДНК, выходящие из капиллярной колонки, регистрируются детектором флуоресценции. Результаты анализируют с помощью компьютера и представляют в виде последовательности разноцветных пиков, соответствующих четырём нуклеотидам [27].

2. NGS (next-generation sequencing) – секвенирование нового поколения

Циклическое лигазное секвенирование

В данном методе используют эмульсионную ПЦР, после которой каждая из микросфер содержит на своей поверхности около миллиона копий одного из исходных ДНК-фрагментов. Затем фрагменты ДНК денатурируют и модифицируют по 3' концу, что позволяет ковалентно связать миллиарды микросфер, покрытых фрагментами ДНК, с подложкой. Затем следует процесс циклического лигазного секвенирования. К однопочечной матрице ДНК присоединяют праймер и добавляют синтезированные флуоресцентно меченные восьмичленные олигонуклеотидные зонды. Каждый зонд в позиции 1 и 2

содержит два известных нуклеотида, которые в сочетании со следующими тремя основаниями должны иметь комбинацию последовательности, комплементарную соответствующим коротким фрагментам матрицы. Последние 3 основания, одинаковые (универсальные) для всех зондов, имеют на конце флуоресцентную метку. После того, как один из зондов комплементарно связывается с первыми пятью основаниями от праймера на одноцепочечной матрице ДНК, лигаза сшивает его с праймером. При этом метка детектируется и удаляется вместе с последними тремя универсальными нуклеотидами зонда. Затем происходит сшивание (лигирование) другого зонда, комплементарно соединившегося со следующими пятью основаниями, от зонда уже присоединенного ранее и так далее до конца матрицы ДНК. После чего построенная комплементарная цепь удаляется, а к матрице добавляется праймер, который смещен по месту посадки на один нуклеотид относительно посадки предыдущего праймера, и весь процесс достройки второй цепи методом лигирования повторяется. Для определения полной последовательности секвенируемого фрагмента нужно провести эту процедуру с пятью праймерами, каждый из которых смещен относительно предыдущего праймера по месту посадки на один нуклеотид.

Секвенирование на молекулярных кластерах с использованием флуоресцентно меченных предшественников

В этом методе фрагменты ДНК матрицы фиксируют на подложке вместе с праймерами и проводят их амплификацию, в результате которой вокруг каждого исходного фиксированного фрагмента ДНК образуется около 1000 его копий. В целом на подложке образуются до миллиарда таких скоплений – кластеров. Далее ДНК денатурируют и проводят секвенирование ее одноцепочечных фрагментов. Для этого добавляют свободно плавающие праймеры и меченные флуоресцентными красителями разных цветов терминирующие нуклеотиды всех четырех типов, чтобы к каждому одонитевому фрагменту ДНК присоединился праймер и только 1 нуклеотид, цвет которого можно определить с помощью лазера. Затем присоединенный нуклеотид химически модифицируют, чтобы к нему мог присоединиться следующий терминирующий нуклеотид, таким образом продолжают сиквенс (достраивание) комплементарной цепи, детектируя прибором флуоресценцию из многих сотен миллионов точек-кластеров одновременно.

Высокопроизводительное пиросеквенирование

Основой данного метода является использование эмульсионной ПЦР с одновременной параллельной подготовкой многих сотен тысяч фрагментов ДНК для их секвенирования. После проведения всех предварительных этапов пробоподготовки каждый из четырех видов нуклеотидов, смешанный с другими реактивами для пиросеквенирования, подается последовательно в проточную камеру, куда помещается подложка, имеющая несколько миллиардов лунок, заполненных микросферами (одна лунка – одна микросфера). Каждая микросфера содержит на своей поверхности после эмульсионной ПЦР многие сотни тысяч копий одного из исходных ДНК-фрагментов. Если в лунку попадает тип нуклеотидов, который комплементарен очередному нуклеотиду в достраиваемой одноцепочечной цепи матрицы ДНК, то полимераз

встраивает эти нуклеотиды, что приводит через каскад реакций к высвобождению пирофосфата и генерации общего светового сигнала из лунки. Интенсивность сигнала из каждой лунки пропорциональна количеству нуклеотидов одного вида, встроенных в цепи ДНК за один проход реакционной смеси. Дно подложки находится в оптическом контакте с оптико-волоконным световодом, что позволяет регистрировать излучаемые фотоны со дна многих сотен тысяч лунок одновременно, в которых произошло встраивание очередного известного нуклеотида в достраиваемые комплементарные цепи ДНК в процессе пиросеквенирования.

Полупроводниковое секвенирование

Данный метод не требует модификации нуклеотидных оснований, хемилюминесцентных или флуоресцентных меток. Когда нуклеотид включается в комплементарную достраиваемую цепь ДНК полимеразой, происходит выделение водородного иона как побочного продукта, что изменяет pH реакционной смеси, определение этого изменения pH положено в основу детекции последовательности нуклеотидов ДНК при полупроводниковом секвенировании. Пробоподготовка ДНК в данном методе практически не отличается от уже описанной для лигазного секвенирования. Проведение предварительной эмульсионной ПЦР здесь необходимо для усиления сигнала об изменении в значении pH. Это изменение pH в каждой отдельной лунке на чипе будет давать около миллиона копий одного из исходных ДНК-фрагментов, прикрепленных к поверхности микросферы. Для этого подготовленную таким образом библиотеку ДНК денатурируют и распределяют на микроэлектронный чип, имеющий миллионы микролунок (одна лунка – одна микросфера) с иончувствительной поверхностью, связанной с датчиками. Затем последовательно добавляют реакционные ПЦР смеси, отличающиеся по составу наличием в них только одного из 4 видов нуклеотидов, и детектируют изменение pH в лунках, где произошло встраивание этих нуклеотидов в комплементарные цепи ДНК-матриц [28–29].

К минусам секвенирования генома *H. pylori* можно отнести высокую стоимость метода, отсутствие массового оснащения необходимым оборудованием медицинских лабораторий и отсутствие данной услуги в системе ОМС. В связи с чем геномное секвенирование в настоящее время используется преимущественно в научных целях.

*Анализ резистентности *H. pylori* к антибиотикам с использованием молекулярно-генетических методов*

Как уже упоминалось выше, с помощью ПЦР-исследования можно определить наличие генов, кодирующих резистентность *H. pylori* к антибиотикам, в частности к кларитромицину, тетрациклину, левофлксацину, метронидазолу. Также устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам с использованием метода секвенирования генома изучается во множестве стран [30, 31, 32, 33]. Резистентность *H. pylori* к макролидам возникает в результате нуклеотидных замен в участках связывания антибиотика с большой субъединицей бактериальной рибосомы (коррелирует с наличием аллелей гена 23S rRNA), таких как A2142G, A2143G и T2717C.

В качестве примера можно привести исследования Республиканского научно-практического центра радиационной

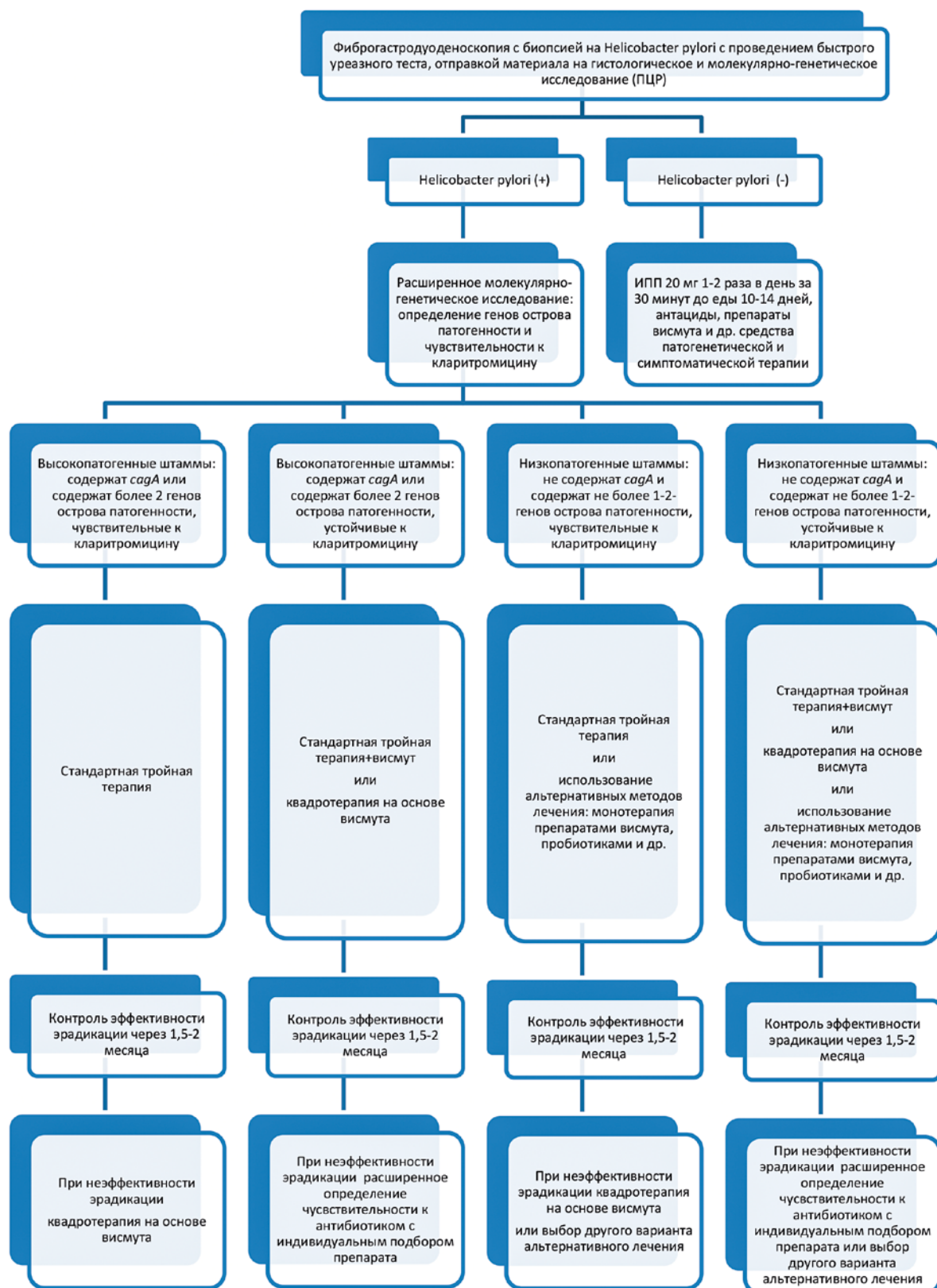


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны при возможности проведения молекулярно-генетического исследования

медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь [34]. Биологическим материалом являлись 9 клинически устойчивых к терапии первой линии с применением Кларитромицина образцов ДНК и 25 выборочных образцов ДНК пациентов с гастродуоденальными заболеваниями.

В ходе исследований, после ПЦР и очистки ПЦР-продукта, осуществляли секвенирование. Секвенирующую реакцию проводили в тонкостенных ПЦР-пробирках объемом 0,2 мл. В ходе исследования использовали реакционную смесь содержащую BigDye® Terminator v1.1 Cycle Sequencing

Kit и прямой и обратный праймеры. После проведения секвенирующей реакции проводили очистку продуктов от непрореагировавших дидезоксинуклеотидтрифосфатов и праймеров. После промывки этанолом пробирки с открытыми крышками размещали в штативе и просушивали осадок ДНК-меченых продуктов в твердотельном термостате в течение 50 минут при температуре 450 °C до полного испарения этанола. Высушенный осадок растворяли в 20 мкл деионизованного формамида, осторожно встряхивая на вортексе в течение 3 минут. Растворенные меченые образцы денатурировали в твердотельном термостате при температуре 950 °C в течение 2 минут, затем резко охлаждали на льду и хранили при температуре минус 200 °C для последующего секвенирования. Электрофоретический анализ проводили на секвенаторе ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Количество внесенного образца составляло 20 мкл. Для проведения исследования использовали 6% денатурирующий гель POP-6TM. В ходе исследования был выбран модуль анализа Seq POP6 (1 ml) E для 61см (50 мкм) капилляра. Анализ полученных результатов проводили при помощи программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 (Applied Biosystems, США). Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>). Конечным результатом явилось установление спецификации выявленного продукта сравнением с известными последовательностями гена 23S рРНК *H. pylori*. Нуклеотидные последовательности изучаемых образцов анализировали с помощью программы Sequence Analysis 5.1.1 и сравнивали с нуклеотидными последовательностями гена 23S рРНК *H. pylori* из GenBank NCBI в программе CLC Sequence Viewer 6.3. Обозначение мутаций проводили согласно работе D. E. Taylor с соавт. [35]. Проведенный анализ нуклеотидных последовательностей ДНК, устойчивых к кларитромицину образцов с использованием технологии прямого автоматического секвенирования, позволил определить наиболее значимые и часто встречаемые точечные мутации, ответственные за резистентность *H. pylori* к кларитромицину: T2182C (62,5%), A2143G (25%), A2142G (12,5%) [34]. Полногеномное секвенирование позволяет проводить широкий анализ изолятов *H. pylori*. Этот метод целесообразен для выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину. Комбинаторный анализ усечений гена *rdxA* и мутаций R 16H может быть полезен для определения устойчивости к метронидазолу [36].

Возможности молекулярно-генетического типирования позволяют предложить алгоритм персонифицированного подхода к ведению пациентов, инфицированных *H. pylori* с учетом генетических особенностей и генотипической чувствительности к антибиотикам штамма микроба (*рис. 1*). Уникальный комплекс исследований, включающий не только верификацию возбудителя, но и молекулярно-генетическое типирование инфекции *H. pylori* методом ПЦР, выполняет научно-исследовательская лаборатория Explana (ООО «Эксплана»), базирующаяся в Санкт-Петербурге и сотрудничающая со многими клиниками по всей России и в странах СНГ. Комплексное исследование включает

в себя генотипирование *H. pylori* – *cagA*, *cagE*, *cagH*, чувствительность *H. pylori* к кларитромицину и качественное определение ДНК возбудителя в биообразцах. Для исследования используются биоптаты слизистой оболочки желудка, а также кал, взятый из разных участков биообразца. Результат выдается в кратчайший срок от 2 до 5 дней [37].

Заключение

Возможность молекулярно-генетического метода позволяет не только подтвердить инфицирование, но и определить молекулярно-генетические особенности микроорганизма для оценки его вирулентности, формирования представления о дальнейшем течении заболевания и его прогнозе, а также для определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам для подбора подходящих антибактериальных препаратов. Использование молекулярно-генетических методов исследования *H. pylori* полезно для составления более полной картины заболевания, уточнения степени патогенности микроорганизма, прогнозирования течения заболеваний. Помимо роли генетических характеристик *H. pylori* в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, следует помнить о ряде факторов, к которым относятся как эндогенные (кислотная агрессия, нарушение слизеобразования в желудке и др.), так и экзогенные (стрессы, нерациональное питание и др.) факторы, а также состояние макроорганизма, его способность сопротивляться инфекции. Эти факторы также принимают участие в формировании болезней и должны учитываться при определении тактики ведения пациентов, инфицированных *H. pylori*.

Список литературы / References

- Bordin D, Morozov S, Plavnik R, Bakulina N, Voynovan I, Skibo I, Isakov V, Bakulin I, Andreev D, Maev I. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022 Oct;27(5): e12924. doi: 10.1111/hel.12924. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35971900.
- Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, Graham DY, Malaty HM. Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct;45(4):428–32. doi: 10.1097/MPG.0b013e318064589f. PMID: 18030208.
- World Cancer Report [электронный ресурс]. URL: <https://www.iarc.who.int/featured-news/new-world-cancer-report/> [дата обращения: 14.12.2024].
- International Agency for Research on Cancer. IARC (1994) Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 61), Lyon, IARC [электронный ресурс]. URL: <https://www.iarc.who.int/world-cancer-report-content-overview/> [дата обращения: 14.12.2024].
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Кларитская И.Л., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Ульянин А.И., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.
- Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Osiipenko M.F., Poluektova E.A., Sarsenbaeva A.S., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Ulyanin A.I., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Loo JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8; [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745). doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
- Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA, Russi M, Quaranta S. Cytotoxin production by Campylobacter pylori strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol*. 1989 Jan;27(1):225–6. doi: 10.1128/jcm.27.1.225–226.1989. PMID: 2913034; PMCID: PMC267274.

8. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins* (Basel). 2019 Nov 19;11(11):677. doi: 10.3390/toxins11110677. PMID: 31752394; PMCID: PMC6891454.
9. Tahidpour A. CagA-mediated pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Microb Pathog*. 2016 Apr;93:44–55. doi: 10.1016/j.micpath.2016.01.005. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26796299.
10. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins* (Basel). 2019 Nov 19;11(11):677. doi: 10.3390/toxins11110677. PMID: 31752394; PMCID: PMC6891454.
11. Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз*. – М.: Медпрактика, 2003. – 412 с. Isakov V.A., Domaradsky I.V. *Helicobacteriosis*. – M.: Medpraktika, 2003. – 412 p. (In Russ.).
12. Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 1: 12–19. Baryshnikova NV, Suvorov AN, Tkachenko EI, Uspenskiy Yu P. The role of genetic features of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of digestive system diseases: from theory to practice. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(1):12–9. (In Russ.). PMID: 19548418
13. Graham DY, Yamaoka Y. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the unfulfilled promise. *Helicobacter*. 2000;5 Suppl 1: S3–9; discussion S27–31. doi: 10.1046/j.1523-5378.2000.0050s1003.x. PMID: 10828748.
14. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. *Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике (монография) / СПб.: ИнформМед. 2011. – 572 с.: ил. 16 с. цв. вкл. ISBN 978-5-904192-46-4.* Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. *Helicobacter pylori infection in clinical practice (monography) / St. Petersburg: InformMed, 2011. – 572 p. (In Russ.). ISBN 978-5-904192-46-4*
15. Jenks PJ, Edwards DJ. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jan;19(1):1–7. doi: 10.1016/S0924-8579(01)00468-X. PMID: 11814762.
16. Al-Ghoul L, Wessler S, Hundertmark T, Krüger S, Fischer W, Wunder C, Haas R, Roessner A, Naumann M. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Sep 24;322(3):860–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.199. PMID: 15336542
17. Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. Correlation between *Helicobacter pylori* OipA protein expression and oipA gene switch status. *J Clin Microbiol*. 2004 May;42(5):2279–81. doi: 10.1128/JCM.42.5.2279–2281.2004. PMID: 15131212; PMCID: PMC404672
18. Furuta T, Soya Y, Sugimoto M, Shirai N, Nakamura A, Kodaira C, Nishino M, Okuda M, Okimoto T, Murakami K, Fujioka T, Hishida A. Modified allele-specific primer-polymerase chain reaction method for analysis of susceptibility of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;22(11):1810–5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04919.x. PMID: 17914955
19. Wu CC, Chou PY, Hu CT, Liu ZC, Lin CY, Tseng YH, Lin NT. Clinical Relevance of the vacA, iceA, cagA, and flaA genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in Eastern Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2005 Jun;43(6):2913–5. doi: 10.1128/JCM.43.6.2913–2915.2005. PMID: 15956417; PMCID: PMC1151873.
20. Белов Ю.В., Петров А.И., Курочкин В.Е. Двухкомпонентный количественный ПЦР-Анализ. Научное приборостроение. 2012; 22 (4): 72–76. Belov Yu. V., Petrov A. I., Kurochkin V. E. Two-component quantitative PCR Analysis. *Scientific application*. 2012; 22 (4): 72–76. (In Russ.).
21. Чубенко Г.И. Методы идентификации бактерий. Методическое пособие для самоподготовки студентов. Благовещенск, 2018–44 с. Chubenko G.I. *Methods of identification of bacteria. A methodological guide for self-preparation of students*. Blagoveshchensk. 2018–44 s. (In Russ.).
22. Определитель бактерий Берджи. / Под ред. Хоулта Дж. и др.: 9-е издание в 2-х томах: Пер. с англ. под ред. акад. РАН Г.А. Заварзина. – М., 1997. A definitive bacterium Bergey. / In order. Holta J. etc.: 9th edition in 2-x Tomah; per. with English. in order. ACADE. RAN G. A. Zavarzina, M., 1997. (In Russ.).
23. Vesterlund SR, Sarvari J, Vaseemägi A. Molecular identification of cryptic bumblebee species from degraded samples using PCR-RFLP approach. *Mol Ecol Resour*. 2014 Jan;14(1):122–6. doi: 10.1111/1755-0998.12168. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24128053.
24. Schlegel L, Grimonot F, Grimonot PA, Bouvet A. Identification of major *Streptococcal* species by *mm*-amplified ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol*. 2003 Feb;41(2):657–66. doi: 10.1128/JCM.41.2.657–666.2003. PMID: 12574263; PMCID: PMC149671.
25. Патрушев А.И. Искусственные генетические системы. Москва: Наука, 2004. – 530 с. Patrushev L.I. *Artificial genetic systems*. Moscow: Nauka, 2004. – 530 p. (In Russ.).
26. ГенБанк [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore> [дата обращения 14.12.2024] GenBank [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore> (accessed 12/14/2024).
27. Краснов Я.М., Гусева Н.П., Шаропова Н.А., Черкасов А.В. Современные методы секвенирования ДНК. *Микробиология*. 2014; 2:73–79. Krasnov Ya.M., Guseva N.P., Sharapova N.A., Cherkasov A.V. *Modern methods of DNA sequencing*. *Microbiology*. 2014; 2:73–79. (In Russ.).
28. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвенирование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2016; 16 (1): 1–16. Novikova E.I., Snigireva G.P. «New generation» sequencing (NGS): application for molecular genetic research in oncology. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology*. 2016; 16 (1): 1–16. (In Russ.).
29. Мишур В.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2021;(1):13–18. Mitsura V.M. The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2021;(1):13–18. (In Russ.).
30. Чемерис А.В., Ахунув Э.Д., Вахитов В.А. Секвенирование ДНК. М.: Наука; 1999. 428 с. Chemeris A.V., Akhunov E.D., Vakhitov V.A. *DNA sequencing*. M.: Nauka; 1999. 428 p. (In Russ.).
31. Михеева И.О., Цапкова Л.А., Бодунова Н.А., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Полякова В.В., Репьев А.П. Сравнительное исследование лабораторных методов выявления антибиотико-резистентности *Helicobacter pylori*. *Доклады на гастроэнтерологии*. 2023;12(3):64–73. Mikheeva IO, Tsapkova LA, Bodunova NA, Bordin DS, Dekhnich NN, Polyakova VV, Repyev AP. A comparative study of laboratory methods for detecting *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(3):64–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231203164>.
32. Cortes MC, Yamakawa A, Casagrande CR, Fajardo LS, Juan ML, De Guzman BB, Bondoc EM; St. Luke's *Helicobacter pylori* Study Group; Mahachai V, Yamazaki Y, Yoshida M, Kutsumi H, Natividad FF, Azuma T. Diversity of the cagA gene of *Helicobacter pylori* strains from patients with gastroduodenal diseases in the Philippines. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 Oct;60(1):90–7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00722.x. PMID: 20670275.
33. Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:6–10. doi: 10.1111/hel.12161. PMID: 25167939.
34. Воропеева А.В. Детекция резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину с использованием технологии прямого автоматического секвенирования. *Наука и инновации – современные концепции*. 2023;82–86. DOI 10.34660/INF.2023.83.99.041 Voropayeva A.V. Detection of *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin using direct automatic sequencing technology. *Science and innovation are modern concepts*. 2023;82–86. (In Russ.).DOI 10.34660/INF.2023.83.99.041
35. Taylor DE, Ge Z, Purych D, Lo T, Hiratsuka K. Cloning and sequence analysis of two copies of a 23S rRNA gene from *Helicobacter pylori* and association of clarithromycin resistance with 23S rRNA mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Dec;41(12):2621–8. doi: 10.1128/AAC.41.12.2621. PMID: 9420030; PMCID: PMC164180.
36. Saranathan R, Levi MH, Wattam AR, Malek A, Asare E, Behin DS, Pan DH, Jacobs WR Jr, Szymczak WA. *Helicobacter pylori* infections in the Bronx, New York: Surveying Antibiotic Susceptibility and Strain Lineage by Whole-Genome Sequencing. *J Clin Microbiol*. 2020 Feb 24;58(3): e01591–19. doi: 10.1128/JCM.01591–19. PMID: 31801839; PMCID: PMC7041580.
37. Комплексное исследование на *Helicobacter pylori* [Электронный ресурс]. URL: <https://www.explana.ru/research/1000?ysclid=m4sltehtz4698549041#ysclid=m4sltehtz4698549041&tab=opisanie> [дата обращения 17.12.2024] A comprehensive study on *Helicobacter pylori* [electronic resource]. URL: <https://www.explana.ru/research/1000?ysclid=m4sltehtz4698549041#ysclid=m4sltehtz4698549041&tab=opisanie> (accessed 12/17/2024)

Статья поступила / Received 08.12.2024
Получена после рецензирования / Revised 16.12.2024
Принята в печать / Accepted 18.12.2024

Сведения об авторах

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии¹, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии³. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7429-0336

Ловчикова Марина Дмитриевна, врач-гастроэнтеролог⁴. E-mail: rozmd@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-5997-4096

Шишлова Ирина Игоревна, врач-гастроэнтеролог^{5,6}. E-mail: freilain.kochina@yandex.ru. ORCID: 0009-0005-6776-935

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург
³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург
⁴БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 4», Сургут
⁵БУЗ Астраханской области «Александр-Маринская областная клиническая больница», Астрахань
⁶ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Астрахань

Автор для переписки: Барышникова Наталья Владимировна. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

About authors

Baryshnikova Natalia V., PhD Med, associate professor, junior researcher at Laboratory of Medical and Social Problems of Pediatrics¹, associate professor at Dept of Internal Medicine, Faculty of Dentistry², researcher at Laboratory of Molecular Microbiology³. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID: 0000-0001-7429-0336

Lovchikova Marina D., gastroenterologist⁴. E-mail: rozmd@yandex.ru ORCID: 0009-0003-5997-4096

Shishlova Irina I., gastroenterologist^{5,6}. E-mail: freilain.kochina@yandex.ru ORCID: 0009-0005-6776-935

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St-Petersburg, Russia
²Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia
³Institute of Experimental Medicine, St-Petersburg, Russia
⁴Surgut City Clinical Polyclinic No. 4, Surgut, Russia
⁵Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia
⁶Private healthcare institution «Medical and Sanitary Unit», Astrakhan, Russia

Corresponding author: Baryshnikova Natalia V. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Для цитирования: Барышникова Н.В., Ловчикова М.Д., Шишлова И.И. Молекулярно-генетические исследования в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский алфавит*. 2024; (34): 27–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-27-34>

For citation: Baryshnikova N.V., Lovchikova M.D., Shishlova I.I. Molecular-genetic studies in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Medical alphabet*. 2024; (34): 27–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-27-34>



Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: акцент на нарушения метаболизма серотонина и модуляцию кишечной микробиоты

О. В. Гаус¹, А. С. Федоренко², А. Н. Судакова¹

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

²БУЗ Омской области «Клиническая медико-санитарная часть № 7», Омск

РЕЗЮМЕ

Постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК) является первым описанным в литературе и наиболее изученным к настоящему времени фенотипом заболевания, распространенность которого в популяции продолжает неуклонно расти, особенно в период после пандемии COVID-19. С учетом накопленных научных и клинических данных, в качестве ключевого патогенетического фактора, лежащего в основе развития и персистенции симптомов ПИ-СРК, рассматривается дисфункция функциональной оси «микробиота-кишечник-мозг», ассоциированная с формированием висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений кишечника вследствие аномального метаболизма серотонина, повышенной кишечной проницаемости и воспаления низкой степени активности. В данной обзорной статье проанализированы и обобщены сведения о механизмах ПИ-СРК, связанных с изменениями нейрогуморальной регуляции, а также качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Кроме того, представлены данные о возможности применения пробиотической терапии в комплексной терапии пациентов с ПИ-СРК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональные гастроинтестинальные расстройства, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, кишечная микробиота, пробиотики, висцеральная гиперчувствительность, серотонин

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-infectious irritable bowel syndrome: Focus on serotonin metabolism disturbances and gut microbiota modulation

O. V. Gaus¹, A. S. Fedorenko², A. N. Sudakova¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical Medical and Sanitary Unit No. 7, Omsk, Russia

SUMMARY

Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) is the first phenotype of the disease described in the literature and the most studied to date. The prevalence of PI-IBS in the population continues to grow steadily especially in the post-COVID-19 pandemic period. Taking into account the accumulated scientific and clinical data dysfunction of the functional axis «microbiota-gut-brain» associated with the formation of visceral hypersensitivity and intestinal motor disorders due to abnormal serotonin metabolism, increased intestinal permeability and low-grade inflammation is considered as a key pathogenetic factor underlying the development and persistence of PI-IBS symptoms. This review article analyzes and summarizes information on the mechanisms of PI-IBS associated with changes in neurohumoral regulation, as well as the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota. In addition, data on the possibility of using probiotic therapy in the complex therapy of patients with PI-IBS are presented.

KEYWORDS: functional gastrointestinal disorders, post-infectious irritable bowel syndrome, acute intestinal infection, intestinal microbiota, probiotics, visceral hypersensitivity, serotonin

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

Введение

Опираясь на данные глобального исследования, проведенного под эгидой Римского фонда в 33 странах на 6 континентах, у 40,3 % взрослых лиц в популяции (95 % доверительный интервал (ДИ) 39,9–40,7) обнаруживается по крайней мере одно из функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), что связано с ухудшением качества жизни пациентов и увеличением частоты совершаемых ими визитов к врачу [1]. При этом во всем широком спектре возможных ФГИР, которые, согласно современным представлениям, правильнее обозначать как расстройства взаимодействия по оси «кишечник-мозг», одним из самых распространенных в популяции является синдром раздраженного кишечника (СРК) [1, 2] Результаты упомянутого выше исследова-

ния с участием более 73 тысяч человек демонстрируют, что средняя распространенность СРК в мире оценивается примерно в 10 % при использовании диагностики Римских критериев III и в 4 % при использовании Римских критериев IV [1].

Для СРК характерно наличие рецидивирующей боли в животе (не менее 1 раза в неделю), связанной с дефекацией, изменением частоты стула и/или формы кала, в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности наблюдения не менее полугода [2, 3]. В соответствии с подходом, предложенным экспертами Рима IV, диагностика СРК может быть основана на кластеризации имеющихся у пациента жалоб соответствующих критериям заболевания при исключении явных структурных или

метаболических нарушений, что подразумевает оценку симптомов тревоги, и при их отсутствии, назначение минимально необходимого спектра лабораторно-инструментальных методов исследования [2]. Напротив, отечественные эксперты настаивают на том, что такой подход чреват серьезными ошибками, поэтому рекомендуют на этапе первичной постановки диагноза тщательное обследование каждого пациента, даже при отсутствии у него симптомов тревоги, включая проведение илеоколоноскопии с поэтажной биопсией [3].

Несмотря на широкую распространенность и растущий интерес к проблеме СРК, патогенез заболевания до сих пор остается предметом активных обсуждений и научных дискуссий. В качестве потенциальных патофизиологических факторов рассматриваются висцеральная гиперчувствительность, моторная дисфункция, нарушение нейрогуморальной регуляции, повышенная эпителиальная проницаемость, модуляция кишечной микробиоты и хроническое воспаление низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника [3, 4]. Очевидная гетерогенность вклада указанных механизмов в развитие и персистенцию гастроинтестинальных симптомов среди больных, а также связанная с этим низкая эффективность предложенных схем терапии СРК, основанных на симптоматическом лечении беспокоящих пациента жалоб, привела к появлению концепции фенотипирования заболевания с учетом ведущего патогенетического фактора [5].

Одним из ярких и наиболее изученных фенотипов заболевания считается постинфекционный (ПИ-СРК), под которым понимается стойкая персистенция гастроинтестинальных симптомов, удовлетворяющих диагностическим критериям СРК, впервые возникших после эпизода острой кишечной инфекции (ОКИ) [6].

С научной точки зрения изучение ПИ-СРК представляет собой определенные трудности ввиду того, что крайне сложно найти достаточную по числу наблюдений и при этом однородную исследовательскую когорту лиц, перенесших ОКИ, вызванную одним и тем же возбудителем. «Эталонным» в этом плане можно назвать проспективное исследование, проведенное в канадском сельском городе Уокертон (штат Онтарио) с населением порядка 5000 человек, из которых не менее 2300 перенесли острый бактериальный гастроэнтерит, вызванный *Escherichia coli* O157: H7 и *Campylobacter jejuni*, когда в ходе проливных дождей биологические отходы с прилежащих ферм попали в муниципальную систему водоснабжения [7]. Через 2 года наблюдения ПИ-СРК был диагностирован у 36 % пострадавших, и первые данные об эпидемиологии, факторах риска и особенностях клинического течения были получены именно по результатам этого наблюдения.

Мета-анализ 45 исследований с общим числом участников более 21 тыс. продемонстрировал, что средняя распространенность ПИ-СРК через 12 месяцев после перенесенного эпизода ОКИ достигает 10,1 %, а вероятность развития заболевания у переболевших примерно в 4,2 раза превышает таковую в общей популяции [9].

При этом дебют ПИ-СРК, как правило, связан с предшествующей ОКИ паразитарной (40 % случаев) и бактериальной (15 % случаев) этиологии [8, 9]. Однако имеется ограниченное количество исследований о частоте формирования ПИ-СРК после вирусного гастроэнтерита. Итальянское когортное исследование показало, что через 6 месяцев после вспышки кишечной инфекции, вызванной норовирусной инфекцией, у 13 % пациентов сохранялись симптомы, удовлетворяющие критериям ПИ-СРК [10]. В другом отчете из Канады распространенность ПИ-СРК у лиц, перенесших норовирусную инфекцию, составила 23,6 % [11]. Вместе с тем последствия пандемии COVID-19, с которыми столкнулось медицинское сообщество в 21 веке, обозначили важную роль вирусных агентов в развитии заболевания и подняли актуальность проблемы на новый уровень. Так, по данным мета-анализа 2 перекрестных и 10 продольных исследований в 19 странах мира с участием 3950 человек, частота возникновения новых случаев ПИ-СРК после COVID-19 колеблется от 3 % до 91 % в зависимости от региона, а общая совокупная распространенность составляет 15 % (отношение шансов (ОШ) 0,15; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,11–0,20; $p = 0,000$) [12]. В другом крупном исследовании, проведенном в Японии, среди 5157 респондентов, переболевших COVID-19, в последующем СРК был диагностирован у 16,6 %, сочетанное течение СРК и функциональной диспепсии – еще у 4,0 % [13].

В качестве основного патогенетического фактора, который лежит в основе развития ПИ-СРК, рассматривается дисфункция оси «микробиота-кишечник-мозг», ассоциированная с висцеральной гиперчувствительностью вследствие нарушений метаболизма серотонина, повышенной кишечной проницаемостью и воспалением низкой степени активности.

Серотонин (5-НТ) был первоначально идентифицирован в 1930-х годах, но только в 1960-х годах было установлено, что ~90 % моноамина в организме человека секретируется энтерохромаффинными (ЕС) клетками кишечника и участвует в регуляции моторики, секреции и ноцицепции пищеварительного тракта [14]. Помимо ЕС клеток источниками 5-НТ также являются серотонинергические нейроны, обнаруженные в энтеральной нервной системе (ЭНС), дорсальном ядре продолговатого мозга и спинномозговых ганглиях [15]. Однако ЕС клетки вырабатывают гораздо больше 5-НТ, чем центральные или периферические серотонинергические нейроны, которые поступают непосредственно в просвет кишечника [16]. Синтез 5-НТ зависит от активности двух ферментов триптофангидроксилазы (ТНН), которая катализирует начальный этап превращения триптофана в 5-НТ, и моноаминоксидазы (МАО), отвечающей за деградацию моноамина. Кроме того, уровень 5-НТ регулируется путем обратного захвата в пресинаптических нервных окончаниях с помощью переносчика серотонина (SERT). Сообщалось, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не только уменьшало проявления депрессии, связанной

с COVID-19 [17], но также было ассоциировано с более легким течением инфекции и сокращением длительности госпитализации пациентов [18].

Хорошо известно, что при СРК обнаруживается аномальный метаболизм 5-НТ. В частности, при СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) отмечается повышение уровня в плазме крови, тогда как при СРК с преобладанием запора (СРК-З), напротив, уменьшение плазменной концентрации 5-НТ [19, 20]. В целом ряде работ показано увеличение количества серотонин-продуцирующих в биоптатах толстой кишки пациентов с ПИ-СРК, по сравнению с другими пациентами с СРК [21, 22]. Вероятно, секреция 5-НТ ЕС клетками при ПИ-СРК может усиливаться под действием медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными клетками – лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, количество которых также увеличено в результате развития воспаления низкой степени активности слизистой оболочки толстой кишки [23].

Кроме того, у части пациентов как с СРК-Д, так и СРК-З обнаружена сниженная экспрессия SERT в кишечнике [24, 25]. Вместе с тем, в эксперименте установлено, что ведение экзогенного 5-НТ сопровождается развитием гипералгезии толстой кишки и диареи [26, 27], в то время как у мышей, лишенных гена SERT, наблюдается обострение хронического колита и высокие уровни маркера роста нейронов Gap43 в слизистой оболочке кишечника [28, 29]. Все эти результаты свидетельствуют о том, что избыточный уровень 5-НТ усиливает нейропластичность кишечника, связанную с воспалением и висцеральной гиперчувствительностью. Показано также, что среди семи известных на сегодняшний день подтипов серотониновых рецепторов подтипы 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ участвуют в развитии и персистенции симптомов СРК. В частности, повышенная экспрессия 5-НТ₃ и 5-НТ₇ была обнаружена в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК-Д [30, 31], а терапевтические подходы с использованием антагонистов 5-НТ₃ и агонистов 5-НТ₄ в курации пациентов с СРК-Д и СРК-З соответственно подтвердили свою высокую эффективность в рандомизированных клинических испытаниях [32, 33]. Последний идентифицированный член семейства рецепторов – 5-НТ₇ опосредует формирование висцеральной гиперчувствительности [34, 35].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что модуляция кишечной микробиоты тесно связана со многими патогенетическими механизмами ПИ-СРК, включая повышенную эпителиальную проницаемость, воспаление низкой степени активности и нарушенный метаболизм серотонина. В большом количестве работ показаны различия в образцах кишечной микробиоты как полостной, так и пристеночной между пациентами с ПИ-СРК по сравнению с другими пациентами с СРК и здоровыми лицами [36–38].

При этом интересно, что состав бактерий кишечника определяет не только риск формирования ПИ-СРК, но также риск самой ОКИ. Так, количественное преобладание бактерий – представителей родов *Bacteroides*,

Escherichia, *Phascolarctobacterium* и *Streptococcus* ассоциировано с повышением риска острого гастроэнтерита, вызванного патогенным *Campylobacter* [39]. Установлено также, что у пациентов, страдающих ПИ-СРК, примерно в 35 раз снижено содержание бактерий класса *Clostridiales* и в 12 раз повышено содержание бактерий рода *Bacteroides* [40]. Тогда как показано, что преобладание штаммов типа *Clostridiales* в составе кишечной микробиоты способствует быстрому восстановлению эубиоза, а увеличение представительства *Bacteroidetes*, напротив, способствует персистенции дисбиотических нарушений [6]. Аналогичные изменения в виде увеличения содержания условно-патогенных бактерий и сокращения полезных комменсалов описаны и среди пациентов с COVID-19 [41].

Согласно собственным данным, у пациентов с ПИ-СРК уровень серотонина в сыворотке крови коррелирует с численностью бактерий родов *Escherichia* / *Shigella* и *Ruminococcus torques group* [36]. В исследовании случай-контроль Barandouzi Z.A. et al., где оценивался профиль кишечной микробиоты 40 пациентов с СРК и 20 здоровых лиц во взаимосвязи с уровнями моноаминов, обнаружено, что на уровне типа содержание серотонина положительно связано с обилием *Proteobacteria* [42]. Выдвигаются две гипотезы относительно влияния микробиоты на уровень серотонина в организме хозяина. Первая связана с тем, что некоторые бактерии, прежде всего родов *Escherichia* и *Streptococcus*, способны к синтезу серотонина de novo [43]. Вторая предполагает, что кишечные бактерии способны регулировать периферический биосинтез серотонина в организме хозяина путем взаимодействия с ЕС клетками [44]. В частности, *Ruminococcus torques group* может увеличить экспрессию триптофангидроксилазы TPH1 и синтез 5-НТ ЕС клетками [45].

Значимые различия между пациентами с СРК и здоровыми лицами отмечены также в содержании бактериальных метаболитов в кале. В одном отчете сообщалось о снижении уровней пропионата и бутирата при СРК-З, а также о повышении концентрации бутирата в кале при СРК-Д [46]. Более высокие уровни фекального бутирата, связанные с усилением моторной активности толстой кишки, были также обнаружены при ПИ-СРК [47]. Избыточное содержание желчных кислот в кале наблюдается у трети пациентов с СРК-Д [48, 49]. Также описано, что трансплантация фекальной микробиоты от пациентов с СРК-Д с высоким уровнем фекальных желчных кислот приводит к ускорению транзита по толстой кишке в модели ПИ-СРК [50, 51].

Традиционные методы лечения СРК, в том числе постинфекционного варианта, в первую очередь направлены на купирование отдельных симптомов, при этом такой подход имеет низкую эффективность в отношении достижения стойкой ремиссии заболевания. С учетом появившихся данных о важной роли кишечных бактерий в патофизиологии СРК внимание исследователей сместилось в сторону возможных методов модуляции кишечной микробиоты, включая диету, назначение пре-, про-, синбиотиков и трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ).

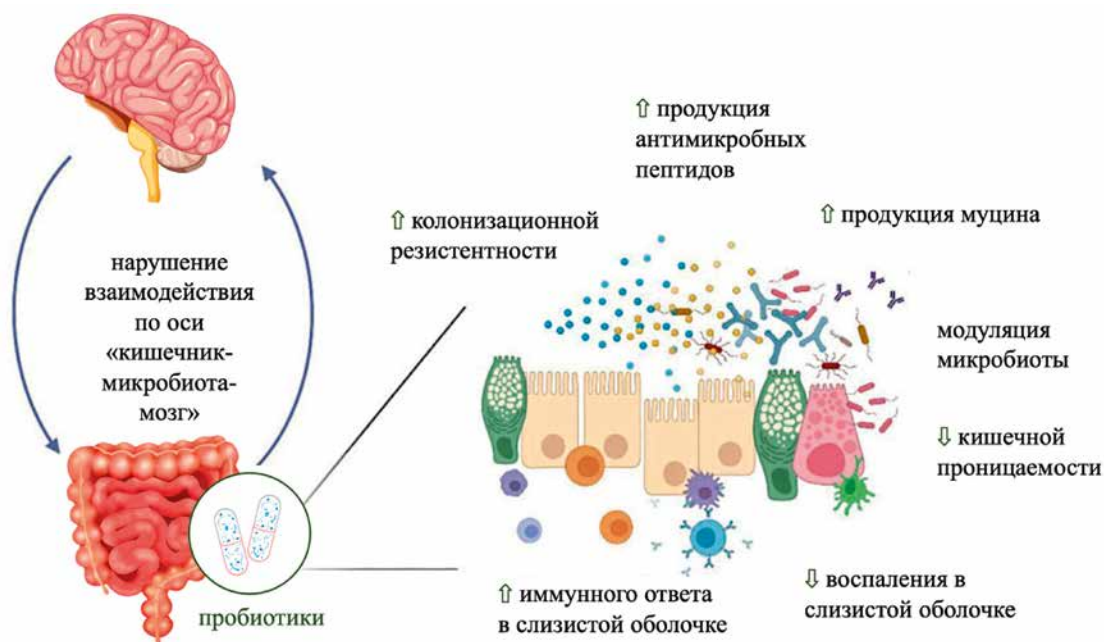


Рисунок 1. Предполагаемые механизмы действия пробиотиков при ПИ-СРК

В настоящее время применение пробиотиков является наиболее распространенным и широко изученным методом коррекции состава микробиоты при СРК, однако до сих пор неясно, какие конкретно штаммы обладают наилучшим терапевтическим эффектом. Результаты исследований, оценивающих эффективность пробиотиков при СРК, неоднозначны и порой противоречивы [52, 53]. Многие работы имеют небольшой размер выборки, не учитывают различные факторы, которые могут влиять на эффективность пробиотиков и потенциально стать предикторами ответа, в частности пол, возраст, диета, степень тяжести, подтип заболевания, наличие сопутствующих психологических расстройств.

Неоднородность полученных данных обусловила отсутствие единого консенсуса в отношении целесообразности включения пробиотиков в схемы терапии СРК между различными профильными сообществами. Так, в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов написано, что несмотря на имеющиеся сведения о положительном влиянии пробиотических штаммов на общие симптомы, вздутие живота и метеоризм у пациентов с СРК, эффективность их применения по-прежнему имеет низкое качество доказательств [54]. В Руководстве по клинической практике Американской ассоциации гастроэнтерологов, посвященном роли пробиотиков при СРК, отсутствуют рекомендации по использованию пробиотиков у данной когорты пациентов [55]. Напротив, в рекомендациях Всемирной организации гастроэнтерологов, а также Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации одобрено использование достаточно большого количества отдельных пробиотических штаммов и их комбинаций для лечения СРК как у взрослых, так и у детей [56, 57]. При этом подчеркивается, что большего эффекта удастся

достигнуть при применении комбинированных пробиотиков, а клинический эффект развивается не ранее чем через 4 недели от начала терапии. Специалисты Британского общества гастроэнтерологов рекомендуют с целью достижения стойкого контроля над симптомами заболевания пролонгированный до 12 недель прием пробиотиков [58].

Благодаря своему разнонаправленному действию пробиотики могут благоприятно влиять на течение ПИ-СРК с помощью различных механизмов (рис. 1), включая производство антимикробных пептидов, поддержание колонизационной резистентности, противовоспалительную активность и противовирусное действие [59–61]. Противовоспалительные свойства пробиотиков опосредованы активацией иммунных клеток и увеличением синтеза противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10, который индуцирует дифференцировку Т-супрессоров, играющих ключевую роль в осуществлении иммунного ответа [62, 63].

Опубликованный в июле 2024 г. метаанализ показал благоприятное воздействие пробиотиков (ОШ = 0,53, 95 % ДИ, 0,48–0,59) на течение СРК, при этом штаммами с наибольшей эффективностью являются *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [64]. Проведенные ранее экспериментальные исследования показали, что пробиотические штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* могут снижать висцеральную гиперчувствительность, ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-17) и способствовать экспрессии белков плотных контактов (клаудин-1 и окклюдин) при ПИ-СРК [65]. Известно также, что штаммы *Lactobacillus* ингибируют экспрессию толл-подобных рецепторов, активирующих клеточный иммунитет, увеличивают синтез секреторного иммуноглобулина А и других антимикробных пептидов, а также стимулируют выработку муцина слизи – презептимального компонента

защиты слизистой оболочки толстой кишки [66]. Кроме того, прием пробиотических штаммов *Lactobacillus* ассоциирован с увеличением представительства продуцентов бутирата в составе индигенной микробиоты при одновременном подавлении роста условно-патогенных и патогенных бактерий, что было сопряжено с улучшением клинического течения СРК [67–69].

Для *Bifidobacterium infantis* 35624 также продемонстрировано иммуномодулирующее и противовоспалительное действие при СРК, за счет чего назначение пробиотиков с данным штаммом способствует облегчению боли и вздутия в животе, нормализацию нарушенного паттерна стула [65]. Пробиотические штаммы, входящие в состав VSL#3, способны влиять на продукцию 5-НТ путем снижения экспрессии гена TRP1, что способствует нормализации моторных нарушений и снижению уровня висцеральной чувствительности [70].

Обнаруженные тенденции представляются перспективным подходом к курации пациентов с ПИ-СРК. Безусловно, все процитированные исследования имеют свои ограничения и требуют дальнейшего изучения в более тщательно спланированных клинических исследованиях.

Заключение

СРК является достаточно значимой и актуальной проблемой в гастроэнтерологии. Заболевание встречается у лиц молодого трудоспособного возраста, что ложится тяжелым социально-экономическим бременем как на самого пациента, так и на систему здравоохранения в целом. ПИ-СРК представляет отдельный фенотип заболевания, распространенность которого в период после пандемии COVID-19 продолжает неуклонно расти. Ключевым патогенетическим фактором ПИ-СРК является модуляция кишечной микробиоты, ассоциированная с аномальным метаболизмом 5-НТ и воспалением минимальной степени активности в слизистой оболочке кишки.

Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности применения отдельных пробиотических штаммов с целью модуляции кишечной микробиоты открывают новые перспективы в управлении над симптомами СРК и представляются потенциально перспективной терапевтической стратегией у пациентов с постинфекционным вариантом заболевания.

Список литературы / References

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021; 160:99–114. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Ionescu V.A., Gheorghe G., Georgescu T.F., Bacalbasa N., Gheorghe F., Diaconu C.C. The Latest Data Concerning the Etiology and Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(17):5124. DOI:10.3390/jcm13175124
3. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J., Ruddy J., Ford A.C. Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management. *Lancet*. 2020; 396: 1664–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
4. Белова А.А., Шестакова М.Д., Хавкин А.И. Лямблиоз и постинфекционный СРК. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(4):178–187. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187
5. Belova A.A., Shestakova M.D., Khavkin A.I. Giardiasis and post-infectious IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):178–187. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187
6. Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. Терапевтический архив. 2023; 95(2): 164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111

7. Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. *Therapeutic archive*. 2023; 95(2): 164–172. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111
8. Barbara G. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 46–58.e7 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011
9. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. 2006; 131(2): 445–450. DOI:10.1053/j.gastro.2006.05.053
10. 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 systemic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 1042–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
11. Svendsen T., Bytzer P., Engsbjerg A.L. Systematic review with meta-analyses: does the pathogen matter in post-infectious irritable bowel syndrome? *Scand. J. Gastroenterol*. 2019; 54: 546–562.
12. Zanini B., Ricci C., Bandera F., Caselani F., Magni A., Laranga A.M. et al. Incidence of postinfectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 891–899. DOI:10.1038/ajg.2012.102
13. Marshall J.K., Thabane M., Borgaonkar M.R., James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007; 5: 457–460. DOI: 10.1155/2008/847367
14. Wang Z., Peng Y., Chen M., Peng L., Huang Y., Lin W. The Prevalence of Irritable Bowel Syndrome after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Their Association: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med*. 2023; 12(5): 1865. DOI: 10.3390/jcm12051865
15. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and IBS: a population-based survey. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36 (7): 1820–1827. DOI: 10.1111/jgh.15346
16. Gros M., Gros B., Mesonero J.E., Latorre E. Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: emerging approaches for management. *J Clin Med*. 2021; 10(15): 3429. DOI: 10.3390/jcm10153429
17. Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*. 2020; 177: 108155. DOI:10.1016/j.neuropharm.2020.108155
18. Gershon M.D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007; 132: 397–414
19. Rus C.P., de Vries B.E.K., de Vries I.E.J. et al. Treatment of 95 post-Covid patients with SSRIs. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 18599. DOI: 10.1038/s41598-023-45072-9
20. Visos-Varela I., Zapata-Cachafeiro M., Pineiro-Lamas M., Carracedo-Martinez E., Saez M., Herdeiro M.T. et al. Repurposing selective serotonin reuptake inhibitors for severity of COVID-19: a population-based study. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2023; 71: 96–108.
21. Atkinson W., Lockhart S., Whorwell P.J., Keevil B., Houghton L.A. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130: 34–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.031
22. Гаус О.В., Ливзан М.А. Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у больных синдромом раздраженного кишечника: клинико-лабораторные сопоставления. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023; 33(2): 34–44. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44
23. Gaus O.V., Livzan M.A. Eating habits, anxiety and depression levels in patients with irritable bowel syndrome: clinical and laboratory comparisons. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2023; 33(2): 34–44. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44
24. Spiller R.C., Jenkins D., Thornely J.P. et al. 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: 804–811. DOI: 10.1136/gut.47.6.804
25. Lee H.S., Lim J.H., Park H., Lee S.I. Increased immunoreactive 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*. 2009; 51: 45–51. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.1.45
26. Khan W.I., Ghia J.E. Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161: 19–27 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04150.x
27. El-Salhy M., Wendelbo I., Gundersen D. Serotonin and serotonin transporter in the rectum of patients with irritable bowel disease. *Mol. Med. Rep*. 2013; 8: 451–455.
28. Faure C., Patry N., Gauthier C., Brooks E.M., Mawe G.M. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology*. 2010; 139: 249–258. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.032
29. Zhang L.Y., Dong X., Liu Z.L., Mo J.Z., Fang J.Y., Xiao S.D. et al. Luminal serotonin time-dependently modulates vagal afferent driven antinociception in response to colorectal distention in rats. *Neurogastroenterol. Motil*. 2011; 3: 62–69. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01589
30. Li C.P., Ling C., Biancani P., Behar J. Effect of progesterone on colonic motility and fecal output in mice with diarrhea. *Neurogastroenterol. Motil*. 2012; 24: 392–e174
31. Greig J., Gandora N., Tackett J.J., Bamdad M.C., Cowles R.A. Enhanced serotonin signaling increases intestinal neuroplasticity. *J. Surg. Res*. 2016; 206: 151–158. DOI: 10.14814/phy2.14278
32. Bischoff S.C., Mailer R., Pabst O., Weier G., Sedlik W., Li Z. et al. Role of serotonin in intestinal inflammation: knockout of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2009; 296: G685–G695. DOI:10.3390/jms2179487
33. Yu F.Y., Huang S.G., Zhang H.Y., Ye H., Chi H.G., Zou Y. et al. Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22: 3451–3459. DOI:10.3748/wjg.v20.i41.15299
34. Zou B.C., Dong L., Wang Y., Wang S.H., Cao M.B. Expression and role of 5-HT7 receptor in brain and intestine in rats with irritable bowel syndrome. *Chin. Med. J*. 2007; 120: 2069–2074.
35. Lembo A., Sultan S., Chang L., Heidelbaugh J.J., Smalley W., Verne G.N. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Gastroenterology*. 2022; 163: 137–151.

33. Camilleri M., Boeckstaens G. Irritable bowel syndrome: treatment based on pathophysiology and biomarkers. *Gut*. 2023; 72: 590–599. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328515
34. Kim J. J., Bridle B. W., Ghia J. E., Wang H., Syed S. N., Manocha M. M. et al. Targeted inhibition of serotonin type 7 (5-HT7) receptor function modulates immune responses and reduces the severity of intestinal inflammation. *J. Immunol.* 2013; 190: 4795–4804.
35. Yaakob N. S., Chinkwo K. A., Chetty N., Coupar I. M., Irving H. R. Distribution of 5-HT3, 5-HT4, and 5-HT7 receptors along the human Colon. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21: 361–369. DOI:10.5056/jnm15093
36. Гаус О. В., Ливзан М. А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов СРК. *ПМЖ*. 2023; 5: 20–26. Gaus O. V., Livzan M. A. Modulation of intestinal microbiota as a leading factor in the pathogenesis of the formation of IBS phenotypes. *RMJ*. 2023; 5: 20–26. (In Russ.).
37. El-Salhy M., Hatlebakk J. G., Gilja O. H., Brathen Kristoffersen A., Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020; 69: 859–867.
38. Su Q., Tun H. M., Liu Q., Yeoh Y. K., Mak J. W. Y., Chan F. K. et al. Gut microbiome signatures reflect different subtypes of irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* 15 (2023). 2157697
39. Dicksved J., Ellström P., Engstrand L., Rautelin H. Susceptibility to *Campylobacter* infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota. *mBio*. 2014; 5(5): e01212–14.
40. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014; 63(11): 1737–1745
41. Zuo T., Zhang F., Lui 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. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048 33.
42. Barandouzi Z. A., Lee J., Del Carmen Rosas M., Chen J., Henderson W. A., Starkweather A. R. et al. Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 1648 DOI: 10.1038/s41598-022-05756-0].
43. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*. 2013; 9(11): e1003726. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003726
44. Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., Shastri G. G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 161: 264–276.
45. Yang J., Wang P., Liu T., Lin L., Li L., Kou G. et al. Involvement of mucosal flora and enterochromaffin cells of the caecum and descending colon in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Microbiol*. 2021; 21(1): 316. DOI: 10.1186/s12866-021-02380-2.].
46. Sun Q., Jia Q., Song L., Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(7): e14513. DOI: 10.1097/MD.00000000000014513
47. Shaidullov I. F., Sorokina D. M., Sitdikov F. G., Hermann A., Abdulkhakov S. R., Sitdikova G. F. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 37. DOI: 10.1186/s12876-021-01613-y.
48. Peleman C., Camilleri M., Busciglio I., Burton D., Donato L., Zinsmeister A. R. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(5): 720–727.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.012.
49. Camilleri M., Carlson P., Acosta A., Busciglio I. Colonic mucosal gene expression and genotype in irritable bowel syndrome patients with normal or elevated fecal bile acid excretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 309(1): G10–20. DOI: 10.1152/ajpgi.00080.2015.
50. Zhao L., Yang W., Chen Y., Huang F., Lu L., Lin C. et al. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest*. 2020; 130(1): 438–450. DOI: 10.1172/JCI130976.
51. Zhan K., Wu H., Xu Y., Rao K., Zheng H., Qin S. et al. The function of the gut microbiota-bile acid-TGR5 axis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *mSystems*. 2024; 9(3): e0129923. DOI: 10.1128/mSystems.01299-23.].
52. 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.
53. Simon E., Călinoiu L. F., Mitrea L., Vodnar D. C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2021; 13(6): 2112. DOI: 10.3390/nu13062112
54. Ford A. C., Moayyedi P., Lacy B. E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. 2014; 109: S2–S27. DOI: 10.1038/ajg.2014.187
55. Su G. L., Ko C. W., Bercik P. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020; 159 (2): 697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059
56. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. [electronic resource] – Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
57. Ивашкин В. Т., Горелов А. В., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Барановский А. Ю. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
58. Iwashkin V. T., Gorelov A. V., Abduganieva D. I., Alekseeva O. P., Alekseenko S. A., Baranovsky A. Yu. et al. Methodical recommendations of the Scientific Society for the Promotion of Clinical Study of the Human Microbiome (NSCMSHM) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics and functional food products enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2024. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
59. Vasant D. H., Paine P. A., Black C. J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021; 70(7): 1214–1240. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324598
60. Tiwari S. K., Dicks L. M. T., Popov I. V., Karaseva A., Ermakov A. M., Suvorov A. et al. Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing From the Picture? *Front. Microbiol*. 2020; 11: 1877. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01877
61. Chiba Y., Shida K., Nagata S., Wada M., Bian L., Wang C. et al. Well-Controlled Proinflammatory Cytokine Responses of Peyer's Patch Cells to Probiotic *Lactobacillus Casei*. *Immunology*. 2010; 130: 352–362. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03204.x
62. Chowdhury A. H., Cámara M., Verma C., Eremin O., Kulkarni A. D., Lobo D. N. Modulation of T Regulatory and Dendritic Cell Phenotypes Following Ingestion of *Bifidobacterium Longum*, AHCC® and Azithromycin in Healthy Individuals. *Nutrients*. 2019; 11: 2470. DOI: 10.3390/nu11102470.
63. Trabattini D., Parisotto S., Borgonovo L., Toscano M., Rizzardini G., Clerici M. et al. Probiotics Reduce Gut Microbial Translocation and Improve Adult Atopic Dermatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2012; 46: S33–S40. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826a8468.
64. Dwivedi M., Kumar P., Laddha N. C., Kemp E. H. Induction of Regulatory T Cells: A Role for Probiotics and Prebiotics to Suppress Autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2016; 15: 379–392. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.002
65. Wu Y., Li Y., Zheng Q., Li L. The Efficacy of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024; 16(13): 2114. DOI: 10.3390/nu16132114.
66. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 541–551. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050
67. Zakostelska Z., Kverka M., Klimesova K. et al. Lysate of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment. *PLoS One*. 2011; 6(11): e27961. DOI: 10.1371/journal.pone.0027961.
68. Ferrario C., Taverniti V., Milani C. et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J. Nutr*. 2014; 144(11): 1787–1796. DOI: 10.3945/jn.114.197723.
69. D'Incà R., Barollo M., Scarpa M. et al. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci*. 2011; 56(4): 1178–1187. DOI: 10.1007/s10620-010-1384-1.
70. Cremon C., Guglielmetti S., Gargari G. et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United. European. Gastroenterol. J*. 2018; 6(4): 604–613. DOI: 10.1177/2050640617736478
71. Connell M., Shin A., James-Stevenson T. et al. Systematic review and meta-analysis: Efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*. 2018; 30(12): e13427. DOI: 10.1111/nmo.13490

Статья поступила / Received 20.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 16.12.2024
Принята в печать / Accepted 18.12.2024

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии¹, ORCID: 0000-0001-9370-4768
Федоренко Алексей Сергеевич, врач общей практики (семейная медицина)².
Судакова Алла Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии¹.

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

²БУЗ Омской области «Клиническая медико-санитарная часть № 7», Омск

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

About authors

Gaus Olga V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology¹. ORCID: 0000-0001-9370-4768

Fedorenko Alexey S., general practitioner (Family Medicine)².

Sudakova Alla N., PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy and Gastroenterology¹.

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical Medical and Sanitary Unit No. 7, Omsk, Russia

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

Для цитирования: Гаус О. В., Федоренко А. С., Судакова А. Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: акцент на нарушения метаболизма серотонина и модуляцию кишечной микробиоты. *Медицинский алфавит*. 2024; [34]: 36–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-36-41>

For citation: Gaus O. V., Fedorenko A. S., Sudakova A. N. Post-infectious irritable bowel syndrome: Focus on serotonin metabolism disturbances and gut microbiota modulation. *Medical alphabet*. 2024; [34]: 36–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-36-41>



Коморбидное течение неалкогольной жировой болезни печени и остеопороза

Л. А. Фомина

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

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) одно из самых распространенных хронических заболеваний печени. Отмечается ее коморбидное течение с различными патологиями. Установлено, что при НАЖБП нередко выявляются нарушения состояния костной ткани. **Цель исследования.** Уточнить влияние НАЖБП на состояние костной ткани, зависимость ее изменений и выраженности патологического процесса в печени.

Материалы и методы. Обследовано 98 женщин, средний возраст $53,3 \pm 6,24$ года. У всех лиц проводилось клиническое обследование, подсчитывался индекс массы тела, выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциметрия (DXA) поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедра (ШБ), эзофагогастродуоденоскопия, биохимический анализ крови. Все пациенты были разделены на 3 группы: первая группа состояла из 47 человек со стеатозом печени, вторая – включала 25 человек со стеатогепатитом. В контрольную группу вошло 26 женщин с результатами биохимических показателей крови в пределах референсных значений и неизмененными данными УЗИ печени.

Результаты. Анализ клинических симптомов показал присутствие астенического синдрома/хронической усталости у всех больных с НАЖБП, при этом выраженность симптомов возрастала при стеатогепатите. По данным DXA средние значения Т-критерия и в ШБ, и в ПОП достоверно не отличались у пациентов со стеатозом печени и контрольной группы. У больных на стадии стеатогепатита отмечалось существенное снижение Т-критерия в обеих зонах исследования. Распространенность остеопороза (ОП) и остеопении в первой и контрольной группах статистически не различалась. При стеатогепатите ОП выявлялся в два раза чаще, чем при стеатозе печени.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют, что в клинической картине НАЖБП доминирует астенический синдром. Полученные результаты исследования подтверждают коморбидное течение НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, остеопороз, денситометрия, астенический синдром, минеральная плотность костной ткани.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid flow non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis

L. A. Fomina

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases. Its comorbid course with various diseases is noted. It has been established that bone disorders are often detected in NAFLD.

The purpose of the study. To clarify the effect of NAFLD on the condition of bone tissue, the dependence of changes in BMD and the severity of the pathological process in the liver.

Materials and methods. 98 women were examined, with an average age of 53.3 ± 6.24 years. All individuals underwent a clinical examination, body mass index was calculated, ultrasound examination (ultrasound) of the abdominal cavity, two-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) with clarification of the value of the T-criterion, esophagogastroduodenoscopy, biochemical blood analysis were performed. All patients were divided into 3 groups: the first group consisted of 47 people with liver steatosis, the second group included 25 people with steatohepatitis. The control group included 26 women with the results of biochemical blood parameters within the reference values and unchanged liver ultrasound data.

Results. The analysis of clinical symptoms showed the presence of asthenic syndrome/chronic fatigue in all patients with NAFLD, while the severity of symptoms increased with steatohepatitis. According to densitometry, the average values of the T-criterion in both SB and POP did not significantly differ in patients with liver steatosis and the control group. In patients with steatohepatitis, there was a significant decrease in the T-criterion in both study areas. The prevalence of osteoporosis (OP) and osteopenia in the first and control groups did not differ statistically. In steatohepatitis, OP was detected twice as often as in liver steatosis.

Conclusions. The presented data indicate that asthenic syndrome dominates the clinical picture of NAFLD. The results of the study confirm the comorbid course of NAFLD at the stage of steatohepatitis and OP.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis, densitometry, asthenic syndrome, bone mineral density.

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

В настоящее время на фоне существенного изменения жизни современного человека произошли значимые сдвиги в эпидемиологии многих заболеваний, усилились ассоциативные связи между ними, повысив возможности коморбидного течения. Это касается и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в наши дни стала одним из самых распространенных хронических заболеваний печени, присутствуя практически у четверти взрослого населения России [1, 2].

Клинические проявления НАЖБП на стадии стеатоза печени практически отсутствуют, стеатогепатит также не дает «яркой» печеночной симптоматики, протекая с астеническим и диспепсическим синдромами, лабораторными изменениями «печеночных проб», и только стадия выраженного фиброза печени с формированием цирроза не затрудняет постановку диагноза патологии печени [3].

Отмечается выраженная полиморбидность НАЖБП, установлена роль заболевания как фактора риска возникновения

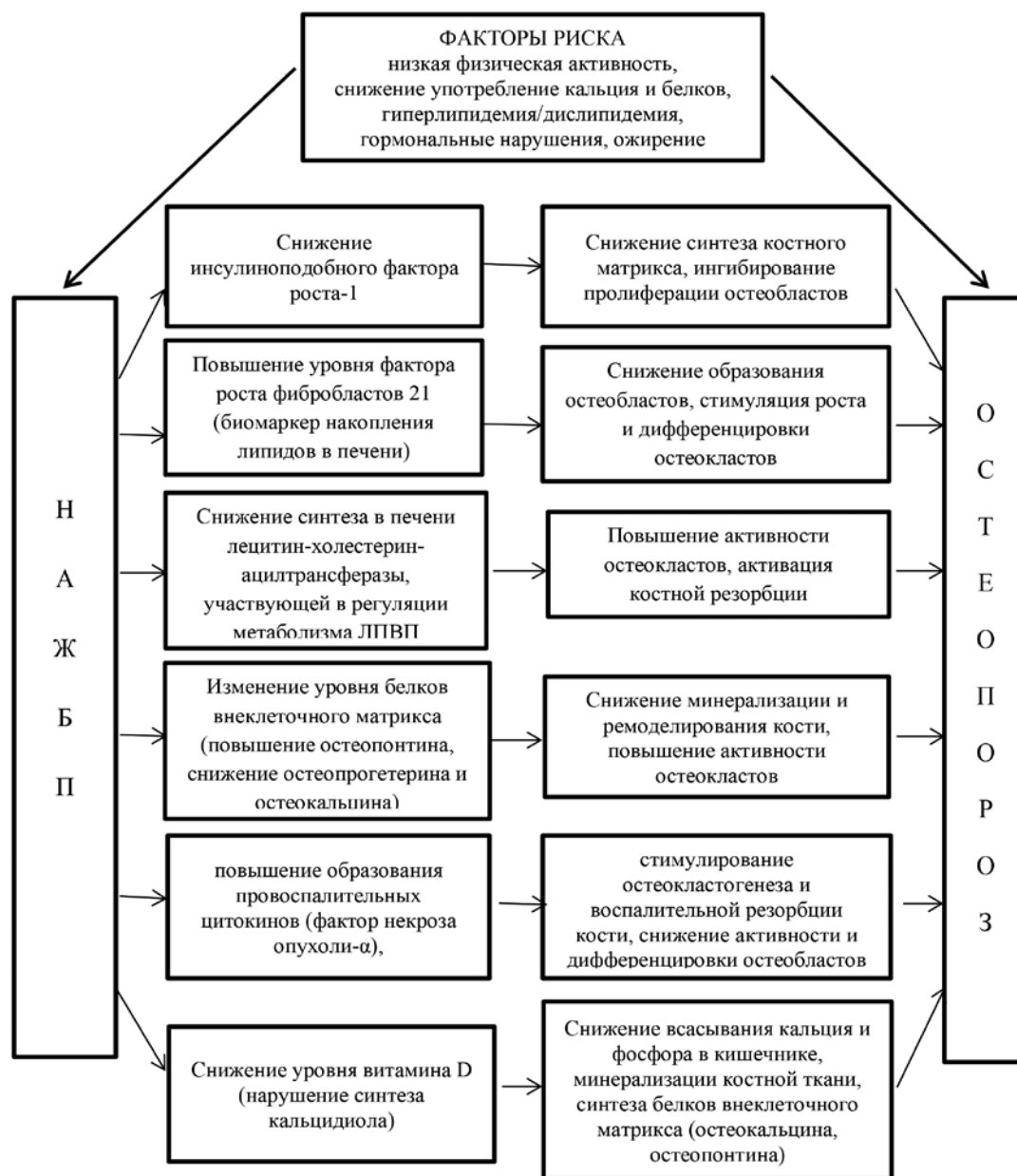


Рисунок 1. Механизмы коморбидности НАЖБП и остеопороза

и течения сердечно-сосудистых патологий, отмечается ассоциация данного страдания и сахарного диабета, хронической болезни почек, колоректального рака и других состояний [4, 5, 6], что лежат в основе ее мультидисциплинарности [7]. Высказывались предположения о патологии печени, как факторе риска развития остеопороза (ОП). Данная точка зрения основывается на результатах исследований, отмечающих, что у 45–70% пациентов с заболеванием печени определяются нарушения костной структуры [8, 9, 10].

Коморбидное течение НАЖБП и ОП связано общими пусковыми факторами, едиными патогенетическими механизмами (рис. 1). Печень активно участвует в обмене веществ, синтезирует различные мессенджеры, действующие на костную ткань (инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста фибробластов 21, лецитин-холестерин-ацилтрансфераза и др) [11, 12, 13, 14]. Проведенные исследования показали, что накопление липидов в гепатоцитах

сопровождается изменением синтеза данных веществ и приводит к нарушению равновесия между процессами образования и резорбции кости [15, 16, 17, 18].

Кроме того, НАЖБП сопутствуют изменения уровня белков внеклеточного матрикса кости, приводящие к нарушению костной структуры. Стеатоз печени и стеатогепатит сопровождаются повышением уровня остеопонтинина и снижением остеопротегерина, что усиливает процессы резорбции кости за счет повышения активности остеокластов и их дифференцировки [19, 20]. Остеокальцин, синтезируемый остеобластами и участвующий в процессах минерализации кости, снижает выраженность стеатоза гепатоцитов путем ингибирования синтеза жирных кислот в печени [21, 22].

Еще один механизм коморбидного течения патологии печени и ОП – изменение содержания провоспалительных цитокинов. Установлено, что НАЖБП протекает с повышенным образованием фактора некроза опухоли-α,

вызывающего и поддерживающего персистирующее, вялотекущее воспаление печеночной ткани и апоптоз гепатоцитов, что постепенно приводит к фиброзу печени и его прогрессированию [23, 24]. Исследования показали, что этот цитокин является ключевой молекулой, стимулирующей остеокластогенез и воспалительную резорбцию кости, подавляет образование остеобластов из клеток-предшественников и ингибирует их дифференцировку [25, 26].

Хорошо известно, что на состояние костной ткани оказывает влияние витамин D. Данный витамин принимает участие в регуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике, воздействует на обменные процессы в костной ткани. Одна из стадий синтеза витамина происходит в печени [27]. При патологии печени этот процесс нарушается, что негативно влияет на костную ткань, повышая ее резорбцию. У пациентов с хроническими заболеваниями печени отмечается снижение содержания витамина D в крови. [9, 28, 29].

НАЖБП, как правило, протекает на фоне ожирения, которому сопутствует нарушение синтеза тестостерона у мужчин [30], снижение которого приводит к изменению костной структуры, как результат уменьшения активности остеобластов [31].

Одним из факторов риска развития ОП у пациентов с НАЖБП является низкая физическая активность. Установлено, что физические нагрузки повышают минеральную плотность костной ткани (МПКТ), усиливают прочность кости, снижая риск переломов [32].

Таким образом, прослеживается участие различных патогенетических механизмов в ассоциативном течении патологии печени и ОП [33, 34].

Цель исследования

Уточнить влияние НАЖБП на состояние костной ткани, зависимость изменений МПКТ и выраженности патологического процесса в печени.

Материалы и методы

Проведено исследование с участием 98 женщин, средний возраст обследованных лиц составил $53,3 \pm 6,24$ года. Включение в исследование проводилось на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) печени (наличие/отсутствие признаков НАЖБП, таких как диффузное поражение печени, гепатомегалия, округлый контур нижнего края печени, повышенная эхогенность ее паренхимы, дистальное затухание эхосигнала, обеднение и сглаженность сосудистого рисунка), отрицательных результатов на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, a-HCV), исключения употребления гепатотоксических доз алкоголя. У всех лиц проводилось клиническое обследование, были сформулированы определенные вопросы по уточнению факторов риска НАЖБП и ОП, подсчитывался индекс массы тела (ИМТ), выполнялись УЗИ брюшной полости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциметрия (DXA) поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедра (ШБ) с уточнением значения Т-критерия, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, холестерин, билирубин, общий белок и его фракции). Включение в исследование только

женщин было связано с гендерными различиями состояния костной ткани, особенно после 50 лет. Каждый пациент заполнял информированное согласие на участие в исследовании с уточнением возможности публикации результатов исследования без персонификации данных больного.

Диагностика ОП строится на основании снижения МПКТ у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Состояние костной ткани определяется по Т-критерию DXA, значение которого от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD трактуется как остеопения (ОС), ниже $-2,5$ SD – ОП.

Учитывая значения биохимических показателей крови и данных УЗИ печени, все пациенты были разделены на 3 группы: первая группа состояла из 47 человек со стеатозом печени, вторая – включала 25 человек со стеатогепатитом. В контрольную группу вошло 26 женщин с результатами биохимических показателей крови в пределах референсных значений и неизменными данными УЗИ печени. Группы были сопоставимы по возрасту.

Для анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных с использованием стандартных пакетов Microsoft Office Excel. Статистическая обработка проводилась с помощью стандартной программы STATISTICA 6.1 (StatSoft).. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (P) принимался $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что НАЖБП в основном имеет стертую клиническую картину и на стадии стеатогепатоза, и при стеатогепатите. Изучение клинических симптомов у обследованных лиц с НАЖБП показало, что большинство больных не имело жалоб. Однако при активном расспросе у всех больных с НАЖБП отмечался астенический синдром/хроническая усталость с акцентом на определенные симптомы.

У пациентов первой группы, включающей больных со стеатозом печени, выявлялся неярко выраженный астенический синдром в виде повышенной утомляемости (43 человека (91,5%)) и дневной сонливости (41 человек (81,2%)), депрессивные состояния практически отсутствовали (2 человека (4,3%)), треть больных с этой стадией НАЖБП отмечали снижение памяти и нарушение внимания (16 пациентов (34%)), снижение работоспособности (15 пациентов (31,9%)).

Все пациенты со стеатогепатитом отмечали недомогание, раздражительность, повышенную сонливость днем и прерывистый ночной сон (100%). Почти у трети обследованных лиц этой группы (8 человек (32%)) присутствовали депрессии, 60% больных (15 человек) имели нарушения внимания и снижение памяти, 40% (10 человек) – невозможность быстрого переключения мышления, снижение возможности выполнять простые задания (вычитание и сложение простых чисел).

В контрольной группе у трети пациентов (9 обследованных) отмечались небольшая слабость, эмоциональная лабильность, нарушение засыпания с отсутствием дневной сонливости. Депрессии отсутствовали, снижение памяти отмечали около четверти пациентов (6 человек), невнимательность выявлялась у 40% (11 человек) обследованных лиц.

Эти данные подтверждают присутствие астенического синдрома/хронической усталости у больных с НАЖБП, при этом выраженность симптомов возрастала при стеатогепатите.

Отмечался высокий ($p < 0,05$) процент встречаемости депрессий по сравнению со стеатозом печени, НАЖБП на стадии стеатогепатита сопровождалась более выраженными нарушениями сна и когнитивными расстройствами.

Изучение значения ИМТ показало (рис. 2), что в первой группе преобладали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), четверть больных имели ожирение (ИМТ более 30 кг/м²). В группе со стеатогепатитом доля лиц с ожирением значимо ($p < 0,05$) увеличилась и составила 60%, треть больных имели повышенную массу тела, и только у 8% пациентов вес был в пределах нормальных значений (ИМТ 18–24,9 кг/м²), что также существенно ($p < 0,05$) отличалось от доли этого показателя в первой и контрольной группах. Большая часть пациентов контрольной группы (15 человек (60%)) имела нормальный вес, у остальных отмечалась избыточная масса тела, ожирение отсутствовало.

Изучение биохимических показателей крови показало, что у больных со стеатозом печени (первая группа) их значения не выходили за референсные границы. В группе пациентов со стеатогепатитом у всех больных отмечался синдром цитолиза. Преобладаало повышение АЛТ, при этом у 15 (60%) больных оно было больше двух верхних границ нормы (ВГН). У 16 (64%) лиц выявлялся синдром холестаза, у 5 (20%) – желтушный синдром, который протекал без клинических проявлений, а увеличение билирубина не превышало 1,5 ВГН.

Анализ данных денситометрии показал, что среднее значение Т-критерия и в ШБ, и в ПОП достоверно не отличалось у пациентов со стеатозом печени и контрольной группы (табл. 1). У больных со стеатогепатитом были выявлены значимые изменения МПКТ по сравнению с пациентами контрольной и первой групп, отмечалось существенное снижение Т-критерия в обеих зонах исследования.

Рассматривая индивидуальные значения МПКТ, было выявлено, что у 22 (22,4%) обследованных лиц определялся ОП, у 31 (31,6%) – остеопения (ОС), эти данные сопоставимы с частотой встречаемости нарушений МПКТ по нашим предыдущим исследованиям [35].

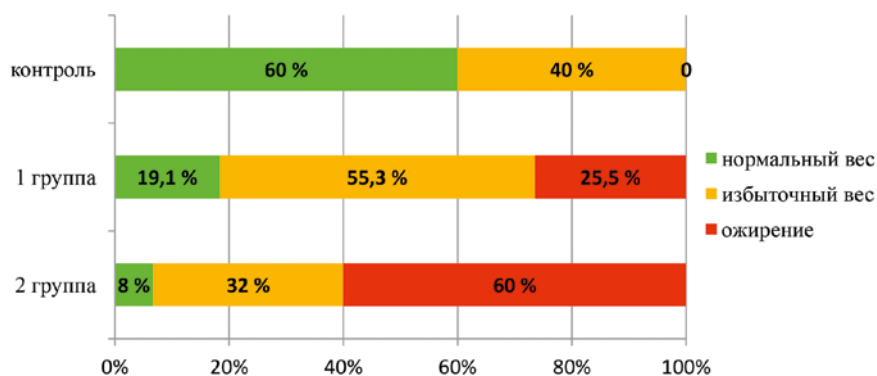


Рисунок 2. Доли пациентов с различными значениями ИМТ в группах (%)

Таблица 1
Состояние костной ткани у обследованных лиц в группах (М±SD)

Показатель МПКТ	1-я группа (стеатоз печени), n=47		2-я группа (стеатогепатит), n=25		Контроль n=26
Т-критерий ШБ, SD	-0,57±0,44	P=0,571	-1,78±1,01	P=0,017 P1=0,013	-0,32±0,37
Т-критерий ПОП, SD	-0,81±0,62	P=0,783	-1,64±0,98	P=0,039 P1=0,031	-0,78±0,39

Примечание. Р – статистическая значимость с контрольной группой; P1 – статистическая значимость между первой и второй группами.

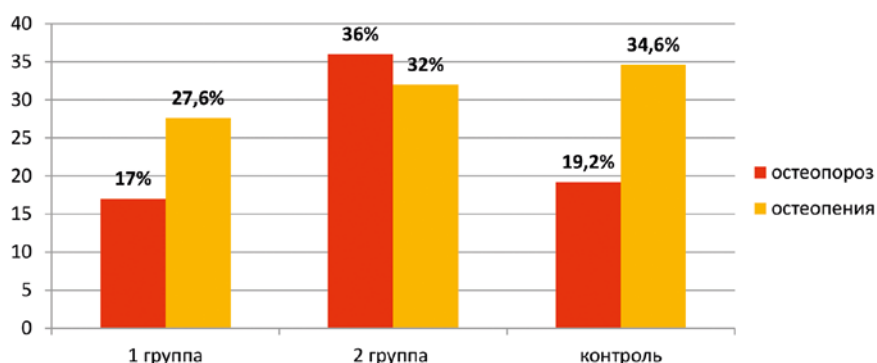


Рисунок 3. Распространенность остеопороза и остеопении у обследованных лиц в группах (%)

Изучение состояния костной ткани в группах показало, что распространенность ОП и ОС в первой и контрольной группах статистически не различалась (рис. 3). Иные данные получены в группе больных со стеатогепатитом: ОП отмечался у 9 (36%) обследованных лиц, что значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с первой и контрольной группами.

Эти данные свидетельствуют о коморбидности НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП, что связано с активацией патогенетических механизмов, участвующих в развитии этих заболеваний, а именно с развертыванием воспалительных аспектов стеатозной болезни печени.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных со стеатозом печени распространенность нарушения МПКТ (ОП+ОС) составила 44,6%, в контрольной группе это значение достигало 53,8%. Это, вероятно, обусловлено влиянием такого фактора риска нарушения костной ткани, как масса тела. Установлено, что при ее увеличении происходит усиление прочности кости, так как возрастает нагрузка на кость и костная плотность повышается на каждый килограмм массы приблизительно на 0,5%. Кроме того, жировая ткань является основным периферическим источником эстрогенов, что особенно важно в периоды менопаузы и постменопаузы [12]. Для подтверждения этого постулата мы уточнили вес каждого пациента с ОП первой и контрольной групп. Установлено, что в первой группе из 8 больных с ОП пятеро имели нормальный вес, а трое – повышенный. В контрольной группе отмечалась такая же тенденция: из пяти обследованных лиц с ОП четверо имели нормальный вес, и лишь один пациент – повышенный.

Выводы

Представленные данные свидетельствуют, что в клинической картине НАЖБП доминирует астенический синдром, симптомы которого в большей степени отмечались у пациентов со стеатогепатитом. Полученные результаты исследования подтверждают коморбидное течение НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП. И хотя скрининг нарушения МПКТ при НАЖБП не проводится, учитывая накапливающиеся клинические и экспериментальные данные, можно рекомендовать проведение денситометрии пациентам со стеатогепатитом для выяснения состояния костной ткани и возможной коррекции выявленных нарушений.

Список литературы / References

1. Povsic M., Wong O. Y., Perry R. et al. Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019; 36(7):1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
2. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 2(4): 282–291. PMID: 28286458; PMCID: PMC5335683.
3. Цуканов В. В., Осипенко М. Ф., Белобородова Е. В. с соавт. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(4):7–13. doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
4. Tsukanov V. V., Osipenko M. F., Beloborodova E. V. et al. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(4):7–13. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
5. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A. M. A. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4): 689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
6. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713–23. DOI: 10.1002/hep.26672
7. Targher G., Byrne C. D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:297–310. DOI: 10.1038/nrneph.2017.16
8. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А. с соавт. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;170(10): 57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
9. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A. et al. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;11(10):57–65. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
10. Салихова С. Б., Каримов М. М., Собирова Г. Н. с соавт. Параметры минеральной плотности костной ткани при неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник врача.* 2014;3:182–184. извлечено от https://linlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/49595
11. Salikhova S. B., Karimov M. M., Sobirova G. N. et al. Parameters of bone mineral density in non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the doctor.* 2014;3:182–184. (In Russ.)
12. Очеретина Р. Ю. Взаимосвязь морфофункционального состояния печени с метаболизмом костной ткани. *Успехи современного естествознания.* 2015;2:89–93 URL: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=34708> (дата обращения: 04.11.2024).
13. Ocheretina R. Y. The relationship of the morphofunctional state of the liver with bone metabolism. *The successes of modern natural science.* 2015;2:89–93. (In Russ.)
14. Chen HJ, Yang HY, Hsueh KC, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42): e12835. DOI: 10.1097/JMD.00000000000012835
15. Беляя Ж. Е., Рожинская Л. Я., Гребенников Т. А. с соавт. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатия.* 2020;23(2):4–21
16. Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Y., Grebennikova T. A. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):4–21. (In Russ.)
17. Казакова В. С., Жияякова Е. Т., Новиков О. О. Перспективы использования факторов роста в восстановлении костной ткани. *Обзор литературы. Научный результат. Серия Медицина и фармация.* 2015; 1(3):151–158. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158
18. Kazakova V. S., Novikov O. O., Zhiyakova E. T. et al. Prospects for the use of growth factors in bone tissue regeneration. *Literature review. Research Result. Medicine and Pharmacy Series.* 2015;1(3):151–158 (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158
19. Игнатенко Г. А., Немсадзе И. Г., Мирвич Е. Д. с соавт. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(2):6–18 DOI.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
20. Ignatenko G. A., Nemsadze I. G., Mirovich E. D. et al. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(2):6–18. (In Russ.) doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
21. Yuchen T., Shenghong W., Qiong Yi. et al. High-density Lipoprotein Cholesterol Is correlated with bone mineral density and has potential predictive value for bone loss. *Lipids in Health and Disease.* 2021; 20:75 doi.org/10.1186/s12944-021-01497-7

22. Ильюшенко А. К., Мачехина Л. В., Стражеско И. Д. с соавт. Роль ИФР-1/СГП в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2023;20(2):149–157. https://doi.org/10.14341/omef12934
23. Ilyushchenko A. K., Machekhina L. V., Strazhesko I. D. et al. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and metabolism.* 2023;20(2):149–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omef12934
24. Yuan S, Wan ZH, Cheng SL et al. Insulin-like Growth Factor-1, Bone Mineral Density, and Fracture: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(4): e1552-e1558. doi: 10.1210/clinem/dgaa963.
25. Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R. et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: A longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(6):2143–2150. doi: 10.1210/jc.2012-1221.
26. Florén CH, Chen CH, Franzén J. et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase in liver disease.. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47(6):613–7. doi: 10.1080/00365518709168477.
27. Nardo A. D., Grun N. G., Zeyda M. et al. Impact of osteopontin on the development of nonalcoholic liver disease and related hepatocellular carcinoma *Liver Int.* 2020; 40 (7): 1620–1633doi: 10.1111/liv.14464
28. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R. et al. Serum levels of osteoprotegerin in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(8):541–6. doi: 10.3109/00365513.2010.524933.
29. Moser S. C., van der Eerden. Osteocalcin – A Versatile Bone-Derived Hormone Citation: *BCJ. Endocrinol.* 2019;9:794. doi: 10.3389/endo.2018.00794
30. Ofani T., Mizocami A., Kawakudo-Yasukochi T et al. The roles of osteocalcin in lipid metabolism in adipose tissue and liver *Adv. Biol. Regul.* 2020;78:100762 doi: 10.1016/j.bior.2020.100762
31. Ruhl K., Saif Q., Haque S. F. et al. TNF- α is an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risks in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Diagn Res.* 2011;5(6):1237–1240. DOI: 10.7860/JCDR/2011/1621.
32. Ilias D., Vachliotis M., Stergios A. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Obes Rep.* 2023; 12(3):191–206. doi: 10.1007/s13679-023-00519.
33. Yao Z., Stephen J. Getting J. et al. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells.* 2022;11(1):132. DOI: 10.3390/cells11010132
34. Тополянская С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10(6): 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
35. Topolyanskaya S. V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(6): 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
36. Мольцев С. В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая медицина.* 2020; 18(4): 8–22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
37. Maltsev S. V. Modern data on vitamin D – metabolism, role in the organism, and features of application in a doctor's practice. *Practical medicine.* 2020; 18(4): 8–22. (In Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
38. Targher G, Bertolini L, Scala L. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:517–24. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
39. Gad A. I., Elmedames M. R., Abdelhai A. R. et al. The association between vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a hospital-based study. *Egyptian Liver Journal* 2020;10:25–31 doi.org/10.1186/s43066-020-00033-z
40. Кузнецова Е. А., Есауленко Е. Е., Быков И. М. Биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2021;11(4):98–105 DOI: 10.3727/9/2224-6444-2021-11-4-98-105
41. Kuznetsova E. A., Esaulenko E. E., Bykov I. M. Biochemical mechanisms of testosterone deficiency in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2021;11(4):98–105 DOI: 10.3727/9/2224-6444-2021-11-4-98-105
42. Fink H. A., Ewing S. K., Ensrud K. E. et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(10): 3908–15. doi: 10.1210/jc.2006-0173.
43. Гальченко А. В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):96–107. doi.org/10.17116/profmed2022506196.
44. Galchenko AV. Influence of lifestyle factors on bone metabolism and the risk of osteoporosis. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):96–107. (In Russ.) doi.org/10.17116/profmed2022506196.
45. Rosato V., Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3415. DOI:10.3390/ijerph16183415.
46. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1879–91. DOI:10.2147/CIA.S170533
47. Фомина Л. А., Зябрева И. А. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98(3): 343–348. DOI: 10.17750/KMJ2017-343
48. Fomina L. A., Zybrev I. A. Gender aspects of osteoporosis and their relationship to calcium balance. *Kazan medical journal.* 2017; 98(3): 343–348. (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2017-343

Статья поступила / Received 06.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 04.12.2024
Принята в печать / Accepted 09.12.2024

Сведения об авторе

Фомина Людмила Артуровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии. E-mail: Ludmifom@mail.ru. ORCID 0000-0002-0461-2691

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

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

About author

Fomina Lyudmila A., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Deptnt of Faculty Therapy. E-mail: Ludmifom@mail.ru. ORCID 0000-0002-0461-2691

Tver State Medical University, Tver, Russia

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

Для цитирования: Фомина Л. А. Коморбидное течение неалкогольной жировой болезни печени и остеопороза. *Медицинский алфавит.* 2024; (34): 42–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-42-46

For citation: Fomina L. A. Comorbid flow non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Medical alphabet.* 2024; (34): 42–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-42-46

