

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

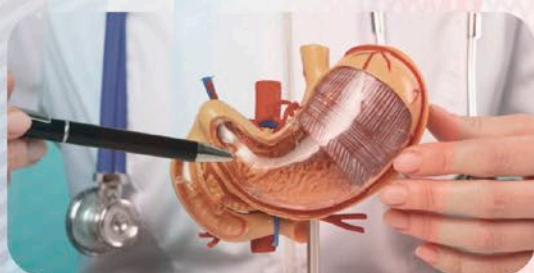
№ 5 / 2026



Gastroenterology
and Dietetics

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ДИЕТОЛОГИЯ (1)



- 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 «Альфомед»
+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., академик РАН

Руководитель проекта
«Гастроэнтерология
и диетология»

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 (К2).
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»,
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673, 015674,
015675, 014400, 014160, 014824, 015676,
015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 10.04.2026.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2026

Содержание

- 7 Микробиота полости рта и гастроэнтерологические заболевания
Д. И. Трухан, М. Ю. Рожкова, А. Ф. Сулимов, Л. Ю. Трухан
- 16 Профилактический и лечебный потенциал дентабиотиков при патологии пародонта и сопутствующих заболеваниях кишечника и печени
Д. И. Трухан, А. Ф. Сулимов, Л. Ю. Трухан, М. Ю. Рожкова, В. В. Голошубина
- 26 Редкий клинический случай атипичного течения сладж-синдрома
Р. Г. Сайфутдинов, Р. Р. Сайфутдинов, Е. В. Салыхова, А. В. Гранкина, К. Ж. Газизова, Э. Р. Султанова, З. И. Ахметзянова
- 32 Сравнительная «выживаемость» терапии воспалительных заболеваний кишечника генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики: результаты ретроспективного когортного исследования
С. В. Иванов, Ю. П. Успенский, Е. П. Лыкова, Е. А. Мардамышина, С. В. Жеребцова
- 42 Физико-химические свойства эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени
М. В. Кручинина, М. Ф. Осипенко, А. А. Громов, Р. А. Букарев
- 50 Гипертонус сфинктера Одди как предиктор различной патологии ЖКТ
С. В. Шелухина, М. А. Бутов, И. А. Загравская, Е. В. Маркова, О. А. Маслова, А. С. Василевская
- 54 Состояние жировой ткани у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: проблемы диагностики и клиническое значение
О. Э. Табакчи, Д. Д. Мухаметова, Е. С. Бодрягина, Н. А. Черемина, А. Х. Одинцова, Д. И. Абдулганиева
- 61 Клинико-лабораторные характеристики пациентов с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с констипацией
Ю. А. Фоминых, Е. О. Матвеева, К. Н. Наджафова
- 67 Роль висцерального жира в формировании печеночных и кардиальных изменений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела
С. В. Туркина, Е. Е. Горбачева, И. А. Тыщенко, М. Н. Титаренко, Ю. Е. Лопушкова, М. А. Косивцова
- 74 Эффективность Эзогарда в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с рефлюкс эзофагитом
М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова, В. В. Леонтьев, Я. А. Краснер, Л. Ю. Панкова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; 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 Квартиль) 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
Tatiana Sinitska

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
RAS academician, doctor
of medical sciences (habil.),
professor

**'Gastroenterology and Dietetics'
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 (IIQ).

Authors' materials do not necessarily
reflect the opinion of the Editorial Office.

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

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

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

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

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

Frequency of publication: 36 issues
per year.

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

Signed for press: 10 April 2026.
© 2026 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Oral microbiota and gastroenterological diseases**
D. I. Trukhan, M. Yu. Rozhkova, A. F. Sulimov, L. Yu. Trukhan
- 16 **Preventive and therapeutic potential of dentabiotics in periodontal pathology and concomitant intestinal and liver diseases**
D. I. Trukhan, A. F. Sulimov, L. Yu. Trukhan, M. Yu. Rozhkova, V. V. Goloshubina
- 26 **A rare clinical case of atypical sludge syndrome**
R. G. Saifutdinov, R. R. Saifutdinov, E. V. Saliahova, A. V. Grankina, K. Zh. Gazizova, E. R. Sultanova, Z. I. Akhmetzyanova
- 32 **Comparative inflammatory bowel diseases therapy maintainence by biologics in real clinical practice: the retrospective cohort study results**
S. V. Ivanov, Yu. P. Uspenskiy, E. P. Lykova, E. A. Mardamshina, S. V. Zherebtsova
- 42 **Physico-chemical properties of erythrocytes in patients with fatty liver disease**
M. V. Kruchinina, M. F. Osipenko, A. A. Gromov, R. A. Bukarev
- 50 **Sphincter of Oddi hypertonicity as a predictor of various gastrointestinal pathologies**
S. V. Sheloukhina, M. A. Butov, I. A. Zaglavskaya, E. V. Markova, O. A. Maslova, A. S. Vasilevskaya
- 54 **Adipose tissue status in patients with inflammatory bowel disease: diagnostic challenges and clinical significance**
O. E. Tabakchi, D. D. Mukhametova, E. S. Bodryagina, N. A. Cheremina, A. Kh. Odintsova, D. I. Abduganieva
- 61 **Clinical and laboratory characteristics of patients with functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation**
Yu. A. Fominykh, E. O. Matveeva, K. N. Nadzhafova
- 67 **The role of visceral fat in the formation of hepatic and cardiac changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight**
S. V. Turkina, E. E. Gorbacheva, I. A. Tyshchenko, M. N. Titarenko, Yu. E. Lopushkova, M. N. Kosivtsova
- 74 **Effectiveness of Esoguard in the complex treatment of gastroesophageal reflux disease with reflux esophagitis**
M. F. Osipenko, E. A. Bikbulatova, V. V. Leontyev, Ya. A. Krasner, L. Yu. Pankova

The Medical Alphabet is included into <https://www.rsci.science/> and 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., академик 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., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

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

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПОВ ФГАОУ 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, реаниматологии 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 («Гастроэнтерология и диетология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

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

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия «Гастроэнтерология и диетология»

Главный редактор серии «Гастроэнтерология и диетология»

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»

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»

Осадчук Алексей Михайлович (Москва) д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «РМАПО»

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 ВШ, акад. ЕА АМН, заслуженный деятель науки Татарстана, председатель Общества гастроэнтерологов Татарстана, гл. гастроэнтеролог Татарстана, гл. редактор журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней 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, RAS academician, 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. (*Gastroenterology and Dietetics*), 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)

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 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 'Gastroenterology and Dietetics' series

Editor-in-Chief of 'Gastroenterology and Dietetics' 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

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 Nutriology 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

Osadchuk A. M., DM Sci (habil.), prof. at Gastroenterology Dept of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

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

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

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

Tkachenko E. I., DM Sci (habil.), prof., first vice-president of Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (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

Микробиота полости рта и гастроэнтерологические заболевания

Д. И. Трухан, М. Ю. Рожкова, А. Ф. Сулимов, Л. Ю. Трухан

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

РЕЗЮМЕ

Заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В начале XXI века сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с другими заболеваниями организма. На сегодняшний день с патологией пародонта связано более 50 различных соматических заболеваний. Патология пародонта тесно связана с пародонтальной микробиотой. Нами проведен поиск в информационной базе Pubmed источников, опубликованных до 25.01.2026, в которых рассматривалась взаимосвязь пародонтальных бактерий с развитием гастроэнтерологических заболеваний. В представленном обзоре мы рассмотрим взаимосвязь пародонтальной микробиоты с двумя актуальными на сегодняшний день гастроэнтерологическими заболеваниями: с неалкогольной жировой болезнью печени (55 источников) и с воспалительными заболеваниями кишечника (153 источника). Приведенные в обзоре данные демонстрируют, что при неалкогольной жировой болезни печени ведущий представитель микробиоты полости рта *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) обнаружен непосредственно в ткани печени, кроме того, формируется связывающая ось «рот-кишечник-печень» и приобретает значение бактериальная транслокация пародонтальных бактерий в системный кровоток, сопровождающаяся циркуляцией медиаторов воспаления и иммунных комплексов, нарушением метаболического, воспалительного и иммунологического гомеостаза. Микробиота полости рта участвует в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника посредством изменения микробиоты кишечника по оси «рот-кишечник», нарушения кишечного барьера и проницаемости, высвобождения медиаторов воспаления и нарушения иммунного ответа. Заболевания пародонта можно предотвратить и контролировать, микробиоту полости рта следует рассматривать как модифицируемый фактор заболеваний. Контроль микробиоты полости рта, в особенности ее агрессивных представителей, таких как *P. gingivalis*, следует рассматривать как возможную стратегию профилактики лечения заболеваний, связанных с патологией пародонта и пародонтальной микробиотой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пародонтит, микробиота полости рта, пародонтальные бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, гематогенная транслокация, ось «рот-кишечник», неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, дентабиотик, коморбидность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написания статьи.

Oral microbiota and gastroenterological diseases

D.I. Trukhan, M. Yu. Rozhkova, A. F. Sulimov, L. Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Periodontal diseases are among the most common human ailments. At the beginning of the 21st century, the concept of «periodontal medicine» emerged, examining the relationship between periodontal pathology and other medical conditions. Currently, more than 50 different somatic diseases are associated with periodontal pathology. Periodontal pathology is closely linked to the periodontal microbiota. We searched the Pubmed database for sources published before January 25, 2026, that examined the relationship between periodontal bacteria and the development of gastrointestinal diseases. In this review, we examine the relationship between the periodontal microbiota and two currently relevant gastrointestinal diseases: non-alcoholic fatty liver disease (55 sources) and inflammatory bowel disease (153 sources). The data presented in this review demonstrate that in non-alcoholic fatty liver disease, the leading member of the oral microbiota, *Porphyromonas gingivalis*, is found directly in liver tissue. Furthermore, a mouth-gut-liver axis is formed, and bacterial translocation of periodontal bacteria into the systemic circulation becomes important. This is accompanied by the circulation of inflammatory mediators and immune complexes, as well as disruption of metabolic, inflammatory, and immunological homeostasis. The oral microbiota is involved in the development and progression of inflammatory bowel diseases through alterations in the intestinal microbiota along the mouth-gut axis, disruption of the intestinal barrier and permeability, release of inflammatory mediators, and impaired immune response. While periodontal diseases can be prevented and controlled, the oral microbiota should be considered a modifiable disease factor. Control of the oral microbiota, particularly its aggressive representatives such as *P. gingivalis*, should be considered as a potential strategy for the prevention and treatment of diseases associated with periodontal pathology and the periodontal microbiota.

KEYWORDS: periodontitis, oral microbiota, periodontal bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, hematogenous translocation, mouth-gut axis, non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, dentabiotic, comorbidity.

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

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Заболевания пародонта (гингивит, пародонтит, пародонтит) относятся к числу широко распространенных заболеваний человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), свыше 60% населения европейских стран и до 50% населения США имеют признаки хронического воспаления десен, а тяжелые заболевания пародонта затрагивают более 1 миллиарда человек по всему миру¹.

С начала XXI века началось активное изучение связи патологии пародонта с другими заболеваниями организма, что привело к формированию концепции «пародонтальной медицины», рассматривающей эти взаимосвязи [1]. Заболевания пародонта рассматриваются фактором риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь пародонтальных бактерий и воспалительных/

¹ Здоровье полости рта. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 17.03.2025. Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health#Overview%20\(who.int\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health#Overview%20(who.int)) (дата обращения: 25.01.2026).

провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [2]. На сегодняшний день с патологией пародонта связано более 50 различных системных соматических заболеваний [3].

Патология пародонта тесно связана с пародонтальной микробиотой. Нами проведен поиск в информационной базе Pubmed источников, опубликованных до 25.01.2026, в которых рассматривалась взаимосвязь пародонтальных бактерий с развитием гастроэнтерологических заболеваний. По запросу «periodontal bacteria and gastrointestinal diseases» найдено 575 публикаций, что составляет треть от публикаций по запросу «periodontal diseases and gastrointestinal diseases» (1522 источника). Связь микробиоты полости рта с гастроэнтерологическими заболеваниями мы кратко и схематично рассмотрели ранее в рамках гипотетического «путешествия» пародонтальной микробиоты на «пародонтально-гастроэнтерологическом экспрессе» по маршруту «рот–кишечник» [4]. По запросу «periodontal bacteria and gastrointestinal cancer» найдено 176 публикаций, половина источников по запросу «periodontitis and gastrointestinal cancer» (345 источников). Взаимосвязь пародонтальной микробиоты с гастроэнтерологическим раком более подробно рассмотрена в предыдущих наших обзорах [5, 6]. В текущем обзоре мы подробно рассмотрим взаимосвязь пародонтальной микробиоты с двумя актуальными на сегодняшний день гастроэнтерологическими заболеваниями: с неалкогольной жировой болезнью печени [НАЖБП] (55 источников) и воспалительными заболеваниями кишечника [ВЗК] (153 источника).

Микробиота полости рта

Микробиота полости рта человека состоит более чем из 770 различных бактерий, большинство из которых являются грамположительными [7, 8]. Состав ее остается постоянным благодаря гомеостатическому балансу между местной микробиотой и иммунной системой. Американские стоматологи предложили классификацию пародонтальных бактерий на основе их патогенности и способности к колонизации в поддесневой области [9]. Ученые предложили концепцию бактериальных комплексов (5 основных), связанных с тяжестью пародонтита. «Красный» комплекс включает *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*. Этот комплекс имеет значимую связь с клиническими показателями пародонтальных заболеваний, особенно с глубиной пародонтальных карманов и кровотечением при зондировании. «Оранжевый» комплекс включает *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* и *Peptostreptococcus micros*; «желтый» комплекс – *Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii* и *S. intermedius*; «зеленый» комплекс – *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; «пурпурный»/«фиолетовый» комплекс – *Veillonella parvula* и *Actinomyces odontolyticus*. При патологии пародонта увеличивается процент анаэробных грамотрицательных бактерий. Дисбиоз микробиоты полости рта на фоне плохой/недостаточной гигиены полости рта инициирует местное воспаление [10, 11].

Среди различных пародонтальных микроорганизмов *P. gingivalis* считается ключевым агентом, потенциально

коррелирующим с системными заболеваниями ввиду его выраженного влияния на системное воспаление [9,12]. *P. gingivalis* – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина [13, 14]. На протяжении всей эволюции он разработал уникальные и сложные механизмы, такие как изменение сигнальных путей воспаления, системы комплемента, клеточного цикла и апоптоза, а также взаимодействие с различными рецепторами хозяина, тем самым создавая окружающую среду или модифицируя иммунный ответ хозяина для модуляции всей экосистемы и сохранения в тканях хозяина [15]. При этом он использует группу факторов вирулентности, таких как трипсиноподобные цистеиновые протеазы – гингипаины (GP), липополисахариды (LPS), фимбрии (FimA), везикулы внешней мембраны (OMVs), которые способствуют дерегуляции врожденных иммунных и воспалительных реакций. Протеолитические ферменты *P. gingivalis* способны расщеплять или трансформировать цитокины, которые участвуют в процессах воспаления [7, 16]. Для роста *P. gingivalis* крайне необходимы железо и протопорфирин IX, которые она преимущественно использует в форме гемоглобина, что дало основание австралийским стоматологам назвать *P. gingivalis* микробным вампиром [17].

Основное внимание в обзоре мы уделили участию *P. gingivalis* в развитии НАЖБП (47 публикаций) и ВЗК (49 публикаций). Хроническая инфекция пародонта может способствовать развитию системного воспаления по двум основным направлениям: (1) гематогенная транслокация – изменение микробиоты полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [18]; (2) транслокация бактерий по оси «рот–кишечник» – изменение микробиоты полости рта, посредством перорального приема пародонтопатических бактерий может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника [19].

Роль *Porphyromonas gingivalis* в развитии и течении НАЖБП

Наличие тесной взаимосвязи патологии печени с патологией пародонта позволило японским ученым [20] предложить термины «неалкогольная жировая болезнь печени, связанная с заболеваниями пародонта» и «неалкогольный стеатогепатит, связанный с заболеваниями пародонта».

Участие *P. gingivalis* в развитии НАЖБП продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, в экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что *P. gingivalis* и ряд других пародонтопатических бактерий опосредованно, через изменение микробиоценоза кишечника, могут приводить к развитию инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, воспалительным изменениям печени, отложению жира и развитию фиброза [21–23]. Китайские ученые [24] отмечают, что микробные метаболиты (такие как короткоцепочечные жирные кислоты [КЦЖК] и триметиламин

N-оксид [ТМАО]) и окислительный стресс способствуют метаболической дисрегуляции. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что микроРНК (миРНК) функционируют как эпигенетические регуляторы, связывающие пародонтальное воспаление и ремоделирование костной ткани с иммунометаболическими путями, имеющими отношение к НАЖБП.

Пародонтит, индуцированный LPS *P. gingivalis* (Pg-LPS), усиливал экспрессию воспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (IL-6), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1, медиатор врожденного иммунитета и воспаления тканей), активатора рецепторов лиганда NF-kappaB (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells – семейство транскрипционных факторов, которые регулируют многие важные клеточные процессы) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) в сочетании с образованием остеокластов и потерей альвеолярной костной массы [25]. Лигатурно-индуцированный пародонтит с инфекцией *P. gingivalis* у крыс, получавших диету HFD, не только усугублял резорбцию альвеолярной кости, но вызывал повышение уровня глюкозы в крови натощак, маркеров цитолиза и системного воспаления [26]. На фоне диеты с высоким содержанием жиров (HFD) в группе *P. gingivalis* (+) отмечалось увеличение уровней аспаргатаминотрансферазы [АСТ], аланинаминотрансминазы [АЛТ] и С-реактивного белка (СРБ) [27]. В клиническом исследовании американских и немецких гастроэнтерологов и стоматологов [28] пародонтит был положительно связан с более высокой распространенностью НАЖБП, и эта связь модифицировалась уровнями СРБ в сыворотке. В исследованиях японских стоматологов частота пародонтита с глубиной зондирования (PD) ≥ 4 мм у женщин была значительно выше при повышенных уровнях АСТ ($p < 0,01$), АЛТ ($p < 0,01$) и холинэстеразы ($p < 0,001$) в сыворотке крови [29], а у мужчин наличие пародонтита в логистическом регрессионном анализе было связано с повышенным уровнем АЛТ (отношение шансов [OR] 2,3; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,0–5,2; $p < 0,05$) [30].

Экспериментальный пародонтит, индуцированный *P. gingivalis*, у крыс/мышей со стеатозом печени приводит к прогрессированию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) за счет повышения уровня эндотоксина (Pg-LPS), образующегося в результате инфекции *P. gingivalis* [27, 31], а также повышения уровня аминокислот с разветвленной цепью [32].

В японском клинико-экспериментальном исследовании японских гастроэнтерологов [33] частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАЖБП была значительно выше, чем у пациентов контрольной группы без НАЖБП (46,7% против 21,7%; OR 3,16). Кроме того, частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАСГ была заметно выше, чем у пациентов без НАЖБП (52,0%; OR 3,91). Большая часть FimA *P. gingivalis*, выявленных у больных НАЖБП, относилась к инвазивным генотипам, особенно II типа (50,0%). В экспериментальной части исследования показано [33], что инфекция *P. gingivalis* типа II на модели мышей с НАЖБП ускоряла прогрессирование НАЖБП.

В клинической части исследования японских гастроэнтерологов [34] была выявлена статистически значимая корреляция между прогрессированием фиброза и титрами антител к *P. gingivalis*, содержащему FimA IV типа ($P = 0,0081$). В экспериментальной части фиброз и стеатоз были более выражены у мышей HFD Pg(+) по сравнению с мышами HFD Pg(–). В клинической части исследования японских стоматологов [35] при использовании метода иммуногистохимического окрашивания отмечено присутствие *P. gingivalis* в ткани печени у пациентов с НАСГ. Наличие *P. gingivalis* в печени было связано с выраженным фиброзом печени. В экспериментальной части исследования [35] продемонстрировано, что инфекция *P. gingivalis* играет важную роль в прогрессировании НАСГ посредством активации LPS-ассоциированного сигнального пути TLR 2 (каскад сигналов, который запускается при взаимодействии Toll-подобного рецептора [TLR 2] с лигандами) и воспалительных процессов.

P. gingivalis может накапливаться в печени, где его FimA связываются с TLR 2, рецептором комплемента 3 (CR3) и хемокиновым рецептором 4 (CXCR4), запуская различные иммунные реакции, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП [36]. В южнокорейском исследовании [37] показано, что *P. gingivalis* может усугублять прогрессирование НАЖБП через путь CD36-PPAR γ (CD36 – рецептор-поглотитель окисленных липопротеинов низкой плотности и других липидов, которые образуются в результате воспалительных процессов во время атерогенеза; PPAR γ – ядерный рецептор, который регулирует метаболизм глюкозы и энергии) в мышечных моделях. *P. gingivalis* инициирует воспаление в гепатоцитах, зависящее от ферроптоза, посредством активации сигнального пути NF- κ B (семейство транскрипционных факторов, которые регулируют многие важные клеточные процессы, в частности воспалительные реакции, рост клеток и апоптоз) [38].

В обзоре китайских стоматологов [39], посвященном роли везикул внешней мембраны пародонтопатогенов, отмечено, что OMVs *P. gingivalis* способствуют развитию НАЖБП, стимулируя клетки Купфера к продукции воспалительных факторов, и вызывают активацию клеток Ито (звездчатых клеток печени). В экспериментальном исследовании японских стоматологов [40] на мышечных моделях была показана способность *P. gingivalis* активировать клетки Ито (ключевые эффекторные клетки при фиброзе печени) через TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета-1) и выработку галактолектина-3 (Galectin-3) из клеток Ито и гепатоцитов, что усугубляет фиброз при НАЖБП. В исследовании китайских стоматологов [41], опубликованном в 2026 году, OMVs *P. gingivalis* *in vivo* способствовали повреждению печени и стеатозу при НАЖБП, вызванной диетой HFD, а *in vitro* активировали клетки Ито посредством переключения фенотипа макрофагов с M0 на провоспалительный M1, который характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α (фактор некроза опухоли- α), IL-1 β , IL-6, IL-12, а также повышенной генерацией оксида азота (NO). Макрофаги, активированные OMVs *P. gingivalis*, активировали клетки Ито

через сигнальный путь тромбоспондина-1 (Thbs1)/TGF- β , способствуя фиброзу печени при НАЖБП. Ингибирование Thbs1 может снижать активность сигнального пути TGF- β , предотвращая прогрессирование НАЖБП, вызванное внеклеточными везикулами *P. gingivalis*.

В экспериментальном исследовании китайских стоматологов [42], опубликованном в 2026 году, НАСГ был связан с повышенной активацией инфламмасы NLRP3 (NLR family pyrin domain-containing 3) в макрофагах при пародонтите, вызванном лигатурой, по сравнению с худыми контрольными животными. Эксперименты *in vitro* показали, что метаболические стимулы, пальмитиновая кислота и холестерин синергически способствовали активации инфламмасы NLRP3 в макрофагах, обработанных *P. gingivalis* или Pg-LPS. Стеатоз, таким образом, усугубляет экспериментальный пародонтит, активируя периодонтальные макрофаги посредством метаболической активации инфламмасы NLRP3 – многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа. В экспериментальном исследовании японских пародонтологов [43] было продемонстрировано, что пероральное введение *P. gingivalis* усугубляет гипергликемию натощак и постпрандиальную гипергликемию ($p < 0,05$) в сочетании со значительным ($p < 0,01$) увеличением резорбции зубной альвеолярной кости. Изменение микробиоты кишечника при пероральном введении *P. gingivalis* приводит к нарушениям энтерогапатического метаболизма, повышает уровень гипергликемии на модели мышей с ожирением и диабетом 2 типа [43], способствует прогрессированию НАЖБП [44], нарушая как метаболические, так и иммунологические пути [45]. В исследовании североирландских стоматологов [46] показано, что наличие *P. gingivalis* ($p < 0,01$) в зубном налете было связано с повышенным уровнем СРБ на 20% (95% ДИ 4–35%).

Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [22, 47]. Так, у мышей, которым перорально вводили *P. gingivalis*, уровни эндотоксина (Pg-LPS) в крови имели тенденцию к повышению, тогда как экспрессия генов белков плотных соединений в подвздошной кишке была значительно снижена. Эрадикация *P. gingivalis* у мышей с НАЖБП азитромицином (местно и/или системно) в исследовании японских стоматологов замедляла прогрессирование НАСГ [48].

В клиническом исследовании [49] японскими стоматологами и гастроэнтерологами у 164 пациентов с НАЖБП *P. gingivalis* был идентифицирован в ротовой жидкости с помощью ПЦР. У пациентов с НАЖБП наличие *P. gingivalis* в ротовой жидкости коррелировало с жесткостью печени, определенной с помощью магнитно-резонансной эластографии ($p < 0,0001$). У пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом при магнитно-резонансной эластографии наблюдалась значительно повышенная активность эндотоксина (Pg-LPS) *P. gingivalis*. У лиц с наличием более 10 пародонтальных карманов с глубиной зондирования (PD) ≥ 4 мм была значительно повышена жесткость печени.

Суммируя приведенные данные о роли *P. gingivalis* в развитии и прогрессировании НАЖБП, следует отметить ведущую роль гематогенной транслокации. Транзиторная

бактериемия *P. gingivalis* после инвазивных стоматологических процедур или повседневной профилактической деятельности [50, 51] позволяет *P. gingivalis* и другим пародонтопатическим бактериям проникать в печень и другие органы и системы организма [20, 47, 52], участвовать в местном патогенезе. Кроме того, бактериальная транслокация *P. gingivalis* в системный кровоток сопровождается циркуляцией медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [18, 53].

P. gingivalis обнаружен непосредственно в ткани печени [34, 35], соответственно, благодаря множественным факторам вирулентности может инициировать в ней воспалительные и иммунные реакции, непосредственно взаимодействовать с гепатоцитами, клетками Купфера, клетками Ито [39–41], способствовать развитию стеатоза, стеатогепатита и фиброза. *P. gingivalis* посредством изменения микробиоценоза кишечника может приводить к метаболическим нарушениям, прежде всего нарушениям углеводного (гипергликемия, инсулинорезистентность) [43, 45] и жирового [54] обмена, который также способствует формированию НАЖБП.

Таким образом, согласно клиническим и фундаментальным исследованиям, *P. gingivalis* является прямым фактором риска НАЖБП: *P. gingivalis* обнаруживается в печени, изменяет микробиоту кишечника и формирует ось «рот–кишечник–печень» [20, 47, 52], вызывает системные изменения и нарушает метаболический, воспалительный и иммунологический гомеостаз [45, 55].

Роль *Porphyromonas gingivalis* в развитии и течении ВЗК

Пародонтит и ВЗК, к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [56, 57]. Эктопическая колонизация кишечника бактериями полости рта способствует воспалению кишечника путем активации иммунных реакций хозяина. Предложена гипотеза «множественного воздействия» в патогенезе воспаления кишечника, опосредованного пародонтитом [57]. Американские ученые отмечают, что ВЗК и пародонтит влияют на прогрессирование друг друга посредством двунаправленной взаимосвязи в рамках оси «рот–кишечник», при этом хронические воспаления полости рта или кишечника могут влиять друг на друга [58].

Наличие взаимосвязи между патологией пародонта, пародонтопатическими бактериями и ВЗК подтверждается эпидемиологическими и клиническими исследованиями [59]. В большинстве исследований, систематических обзорах и метаанализах рассматриваются риски развития патологии пародонта при ВЗК, что позволяет рассматривать пародонтит в качестве внекишечного проявления ВЗК [59]. В ряде работ рассматриваются повышенные риски развития ВЗК на фоне уже имеющейся патологии пародонта. В менделевском рандомизированном исследовании [60] китайскими учеными рассматривалась двунаправленная причинная связь между ВЗК и пародонтитом. Наличие пародонтита было связано с повышением риска развития ВЗК (OR 1,065; 95%

ДИ 1,013–1,119; $p=0,014$) и в большей степени был связан с БК (ОР 1,100; 95 % ДИ 1,038–1,167; $p=0,001$). В свою очередь, наличие ВЗК было связано с повышенным риском пародонтита (ОР 1,060; 95 % ДИ 1,017–1,105; $p=0,006$), причем ЯК был связан с пародонтитом в большей степени (ОР 1,074; 95 % ДИ 1,029–1,122; $p=0,001$).

В систематическом обзоре и метаанализе [61] китайскими стоматологами отмечено увеличение общего риска развития ВЗК у пациентов с заболеваниями пародонта (относительный риск (RR) 1,31; 95 % ДИ 0,98–1,35). Риск развития ЯК был повышен по сравнению с контрольной группой (RR 1,34; 95 % ДИ 1,04–1,73). В общенациональном популяционном (27041 пациент с заболеваниями пародонта и 108149 без патологии пародонта) когортном исследовании тайваньскими учеными [62] выявлен повышенный риск развития ЯК в группе лиц с патологией пародонта (отношение рисков [HR] 1,56; 95 % ДИ 1,13–2,15; $p<0,05$). В общенациональном (1092825 пациентов с пародонтитом) групповом исследовании [63] южнокорейские гастроэнтерологи и стоматологи отметили повышенный риск развития ЯК у лиц с пародонтитом (HR 1,091; 95 % ДИ 1,008–1,182). В нескольких исследованиях показано, что наличие пародонтита ассоциируется с более выраженной клинической симптоматикой у пациентов с БК [64–66].

В обзоре китайских стоматологов и гастроэнтерологов [67] отмечается, что пародонтопатогены, такие как *P. gingivalis* и ряд других, играют ключевую роль в коморбидности заболеваний пародонта и ВЗК. Важная роль миграции и последующей колонизации *P. gingivalis* с последующей индукцией Т-клеток, реагирующих на пародонтальные бактерии в кишечнике, отмечена в обзоре американских стоматологов и гастроэнтерологов [68].

Известно, что CD4⁺ Т-клетки (Т-хелперы) играют ключевую роль во многих иммуновоспалительных заболеваниях, опосредованных микробной флорой, особенно при ВЗК. Экстракт *P. gingivalis* у мышей индуцировал апоптоз CD4⁺ Т-клеток и повышал экспрессию фактора транскрипции (RoR γ t), ассоциированного с Т-хелперами 17 (Th17), и продукцию провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-6, но снижал экспрессию незаменимого Т-регуляторного (Treg) связанного транскрипционного фактора Foxp3 и продукцию противовоспалительных факторов TGF- β и IL-10 через путь TLR4 (толл-подобный рецептор 4) – мембранный белок, относящийся к группе толл-подобных рецепторов, участвующих во врожденном иммунитете [69].

Уникальный бактериальный фермент пептидил-аргинин деиминаза (PAD) *P. gingivalis* рассматривается в качестве еще одного фактора вирулентности *P. gingivalis* и может усугублять тяжесть экспериментального ЯК посредством увеличения количества провоспалительных клеток Th17 и продукции IL-17 и снижения количества противовоспалительных регуляторных Т-клеток (Tregs) и продукции IL-10 в селезенке мышей с ЯК [70]. PAD обладает способностью превращать остатки аргинина в белках в цитруллин и приводит к образованию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду (АСРА) и нарушению иммуноtolерантности [71, 72]. Цитруллинирование белка изменяет структуру и функцию белка, и следовательно,

PAD может участвовать в дерегуляции сигнальной сети хозяина и уклонении от иммунного ответа [73]. Аутоиммунные антитела против цитруллинированных белков высокоспецифичны для ревматоидного артрита (РА) и рассматриваются как симптом и потенциальная причина этого заболевания [73, 74]. Иммунный ответ при ВЗК также может включать образование АСРА [75], аналогичных антителам, наблюдаемым при РА [73, 74, 76], тропных к цитруллинированным антигенам бактерий полости рта. Нейтрофилы, образующие внеклеточные ловушки (NET), содержащие цитруллинированные белки, могут усиливать антигенную нагрузку, способствуя воспалению и повреждению тканей, характерному для ВЗК [77, 78].

P. gingivalis также усугубляет воспалительный процесс слизистой оболочки кишечника, подавляя путь расщепления кишечной микробиотой линолевой кислоты (LA), которая является целевым метаболитом, определяющим степень воспаления, и приводит к дисбалансу Th17/Treg-клеток [79]. Прием внутрь *P. gingivalis* повышал иммунореактивность рецептора P2X7 (неселективный катионный канал, модулируемый аденозинтрифосфатом) в толстой кишке мышей дикого типа (WT). *P. gingivalis* также вызывал воспаление кишечника и уменьшал длину толстой кишки у мышей WT. Баланс регуляторных Т-клеток (Treg и Th17-клеток) мезентериального лимфатического узла был нарушен у мышей WT, которым вводили *P. gingivalis* [80].

В экспериментальном исследовании [81] японскими стоматологами и гастроэнтерологами продемонстрировано участие еще одного фактора вирулентности *P. gingivalis* GP, который значительно увеличивал тяжесть колита, нарушал эпителиальный барьер толстой кишки, снижая экспрессию белков плотных контактов *in vivo*. Анализы проницаемости *in vitro* с использованием линии эпителиальных клеток кишечника предполагают специфическое для *P. gingivalis* нарушение эпителиального барьера [81]. Возможный механизм реализуется через CD4⁺ Т-клетки, которые продуцируют IL-9 [82].

В составе микробиоты кишечника пациентов с ВЗК обнаружен избыток условно-патогенных бактерий-комменсалов ротовой полости. Эктопическая колонизация некоторых бактерий полости рта, включая подмножество *P. gingivalis*, может привести к разрушению эпителиального барьера кишечника, избыточной секреции провоспалительных цитокинов, запуску иммунных нарушений и дисбалансу кишечного микробиоценоза [22, 23], что провоцирует усугубление вялотекущего воспаления кишечника [83]. Так, пероральное введение мышам C57BL/6 *P. gingivalis* в исследовании японских пародонтологов и иммунологов значительно изменило микробиоту кишечника [23] с увеличением доли типа Bacteroidetes, уменьшением доли типа Firmicutes и повышением уровня эндотоксина (который представляет собой LPS *P. gingivalis* – компонент внешней мембраны) в сыворотке. В тканях кишечника была снижена экспрессия генов белков плотных межклеточных контактов tjp-1 и окклюдина, обеспечивающих стабилизацию кишечной стенки. Более высокие количества бактериальной ДНК были обнаружены в печени инфицированных мышей. Изменения микробиоты кишечника предшествовали

развитию системного воспаления. Дисбиоз кишечника, особенно при ожирении или диетах HFD, может усугубить разрушение пародонтальных тканей из-за иммунного дисбаланса Th17/Treg, изменения метаболизма костной ткани и гиперурикемии [84].

Стоматологи из Тайваня [85] отметили, что численность *Porphyromonadaceae* в образцах фекалий существенно различалась у пациентов с БК и добровольцев из контрольной группы. В экспериментальной части работы после интра-ректальной имплантации *P. gingivalis* индекс активности заболевания, потеря эпителия толстой кишки и инфильтрация воспалительных клеток усиливались. Кроме того, TNF- α и IL-6 показали самые высокие уровни в толстой кишке, инфицированной *P. gingivalis*. Таким образом, имплантация *P. gingivalis* в прямую кишку ухудшает клинические симптомы колита у мышей.

Китайские ученые отмечают, что пародонтопатогенные бактерии, такие как *P. gingivalis*, могут действовать как «микробный мостик» между пародонтитом и ВЗК, а среди иммунных механизмов клеточный ответ Th17 и секретируемые провоспалительные факторы IL-1 β , IL-6 и TNF- α играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний [86].

Нарушение эпителиального барьера увеличивает проницаемость кишечника [87] и может способствовать проникновению патогенов, тем самым вызывая инфекцию и/или хроническое воспаление [88]. Пероральный прием *P. gingivalis*, изменяя микробиоту кишечника, приводит к нарушению проницаемости кишечника [23, 89].

Важным направлением в комплексной терапии ВЗК является нормализация кишечного микробиоценоза [90]. Этот терапевтический подход направлен на восстановление динамического баланса между микрофлорой и защитными механизмами организма в слизистой оболочке кишечника для предотвращения возникновения и сохранения воспаления кишечника [91]. В китайском метаанализе [92] (38 источников) отмечено, что пробиотики, пребиотики и синбиотики могут вызывать/поддерживать ремиссию ВЗК. Большинство пробиотиков, применяемых в клинической практике, применяются для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, вместе с тем разработаны новые пробиотические штаммы для других биотопов организма человека (кожи, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы), в том числе и полости рта [93]. Представителями данной группы пробиотиков являются *Streptococcus salivarius* K12 и *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* ST81. В исследовании южнокорейских стоматологов [94] продемонстрирован антимикробный эффект *S. salivarius* K12 в отношении основного пародонтопатогена *P. gingivalis*, оказывающего существенное влияние на развитие и течение ВЗК и НАЖБП [95]. В другом исследовании *S. salivarius* K12 подавлял рост *P. gingivalis* ($p < 0,01$) и ингибировал экспрессию аргинин-специфического гингипаина А *P. gingivalis* [96]. Способность *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* подавлять рост *P. gingivalis* также описана в ряде исследований [97, 98].

Лактобактерии и бифидобактерии не только играют ведущую роль в коррекции микробиоценоза кишечника [90, 93], но могут оказывать позитивное воздействие на ми-

кробиоту полости рта. Так, в исследовании бельгийских стоматологов [99] показано, что добавление *Lactobacillus reuteri* к нехирургическому пародонтологическому лечению пародонтита приводит к большему снижению количества *P. gingivalis*. *Lactobacillus plantarum* способны снижать экспрессию провоспалительных цитокинов и деградацию белков, вызываемую *P. gingivalis* [100]. Описана эрадикационная способность бактериоцина *Lactobacillus paracasei* в отношении *P. gingivalis* [101]. *P. gingivalis* подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток эпителия десны человека, а применение *Lactobacillus acidophilus* может ослаблять этот эффект *P. gingivalis* [102]. *Lactobacillus brevis* может предотвращать развитие пародонтита за счет модулирующего воздействия на реакцию организма и пародонтальную микробиоту [103]. *Lactobacillus salivarius* подавляют колонизацию полости рта *P. gingivalis*, уменьшают резорбцию альвеолярной кости и потерю прикрепления за счет антибактериального и противовоспалительного действия [104]. Бифидобактерии могут восстановить симбиотический микробиом и модулировать иммунный ответ, что способствует улучшению контроля за состоянием пародонта. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* снижает адгезию *P. gingivalis* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки щеки и проявляет антимикробный потенциал против *P. gingivalis* и других пародонтопатогенов [105]. *Bifidobacterium breve* способны ингибировать взаимодействие *P. gingivalis* с клетками хозяина и образование биопленок [106].

Пробиотики, обладающие способностью восстанавливать нарушения микробиоценоза и поддерживать состав нормальной микрофлоры полости рта, называются дентабиотиками. *S. salivarius* K12 входит в состав монокомпонентного дентабиотика «ФарингоПро», штаммы остальных пробиотических бактерий входят в состав многокомпонентного дентабиотика «ОралБаланс» российской компании «БиоМэдджик».

В исследовании китайскими стоматологами [107] показано, лечение месалазином у экспериментальных животных замедлило резорбцию альвеолярной кости, уменьшило воспаление тканей пародонта и улучшило состав пародонтальной флоры до более здорового состояния.

Суммируя приведенные данные о роли *P. gingivalis* в развитии и прогрессировании ВЗК следует отметить ведущую роль транслокации микробиоты полости рта по оси «рот-кишечник». Так, уже появление и размножение *P. gingivalis* в кишечнике непосредственно является признаком нарушения нормальной кишечной микробиоты [22, 23, 68]. *P. gingivalis* усугубляет эти нарушения посредством создания провоспалительной среды, изменения условий обитания, что угнетает рост полезных симбионтных бактерий (например, продуцирующих бутират) и способствует размножению других условно-патогенных микроорганизмов [79, 108, 109]. Индукция воспаления *P. gingivalis* может нарушить баланс в работе бокаловидных клеток, производящих основные гликопротеины слизи (муцины), что приводит к истончению слизистого слоя или изменению его свойств, делая его более проницаемым для других бактерий и их токсинов [110]. В итоге снижается барьерная функция и поддерживается порочный круг воспаления [22, 83, 88].

GP *P. gingivalis* способны напрямую расщеплять белки (окклюдин, клаудины и ZO-1), составляющие основу плотных контактов (tight junctions) между клетками кишечного эпителия [22, 81, 88, 89]. Разрушение плотных межэпителиальных контактов приводит к увеличению пространства между клетками. *P. gingivalis* и факторы вирулентности (например, LPS) могут запускать апоптоз энтероцитов [111, 112]. Это приводит к «прореживанию» защитного клеточного слоя и повышению парацеллюлярной проницаемости (вещества начинают проходить между клетками, а не через них) [22, 89]. Нарушениям проницаемости кишечного барьера отводится ключевая роль в патогенезе ВЗК [113, 114].

Ключевым механизмом повреждения является активация *P. gingivalis* мощного иммунного ответа и хронического воспаления [68, 69]. Клетки кишечника (энтероциты, иммунные клетки) имеют на своей поверхности рецепторы, такие как Toll-like рецепторы (TLR), в частности TLR2 и TLR4, которые распознают LPS и другие факторы вирулентности *P. gingivalis* [69]. Стимуляция этих рецепторов через внутриклеточный сигнальный путь NF-κB [115] приводит к массовой выработке провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF-α, IL-1β, IL-6 и ряда других [69, 85, 86]. Эти цитокины привлекают в стенку кишечника нейтрофилы, макрофаги и другие иммунные клетки [77, 78], которые, пытаясь уничтожить возникшую угрозу, добавляют дополнительные повреждающие вещества, тем самым усугубляя повреждение тканей. *P. gingivalis* манипулирует иммунным ответом хозяина, вызывая его дисрегуляцию. *P. gingivalis* может подавлять некоторые защитные механизмы, чтобы обеспечить свое выживание, и при этом усиленно стимулирует выброс провоспалительных цитокинов. Эта особенность позволяет *P. gingivalis* персистировать в очаге, поддерживая «медленное», «вялотекущее» воспаление, которое постоянно повреждает ткань [70, 79].

Таким образом, в совокупности *P. gingivalis* участвует в развитии и прогрессировании ВЗК посредством изменения микробиоты кишечника, нарушения кишечного барьера и проницаемости, высвобождения медиаторов воспаления и нарушения иммунного ответа [116, 117].

Заключение

В представленном обзоре мы обобщили воздействие микробиоты полости рта, на примере *P. gingivalis*, на развитие и течение НАЖБП и ВЗК. С учетом глобального роста НАЖБП и ВЗК и высокой распространенности заболеваний пародонта их взаимосвязь имеет большое значение для реальной клинической практики и общественного здравоохранения в целом.

Заболевания пародонта можно предотвратить и контролировать, микробиоту полости рта следует рассматривать как модифицируемый фактор заболеваний. Контроль микробиоты полости рта, в особенности ее агрессивных представителей, таких как *P. gingivalis*, следует рассматривать как возможную стратегию профилактики и лечения заболеваний, связанных с патологией пародонта и пародонтальной микробиотой. Представляется интересным и перспективным использование моно- и поликомпонентных дентабиотиков в комплексной терапии НАЖБП и ВЗК.

Патологию пародонта необходимо рассматривать как важнейший компонент системного здоровья, требующий междисциплинарного сотрудничества врачами различных специальностей для оптимизации результатов лечения пациентов.

Список литературы / References

- Williams R. C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology* 2000. 2000; 23: 9–12. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x>
- Badran Z, Struillou X, Verner C, Clee T, Rakic M, Martinez MC, Soueidan A. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses*. 2015 Jun; 84 (6): 555–6. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.013>
- Pai SI, Mathews HR, Guastaldi FPS. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev*. 2023 Apr; 4 (4): e166–e175. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00021-1)
- Трухан Д. И. Микробиота полости рта и гастроэнтерологические заболевания: гипотетическое «путешествие» пародонтальной микробиоты на «пародонтально-гастроэнтерологическом экспрессе» по маршруту рот-кишечник. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025; (7): 12–20 <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-239-7-12-20>
- Trukhan D. I. Oral microbiota and gastroenterological diseases: a hypothetical «journey» of the periodontal microbiota on the «parodontal-gastroenterological express» along the route mouth- intestine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025; (7): 12–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-239-7-12-20>
- Трухан Д. И., Деговцов Е. Н., Сулимов А. Ф., Калининко Д. А. Возможная связь рака пищевода и желудка с заболеваниями пародонта. *Поволжский онкологический вестник*. 2025; 16 (2):85–93. <https://doi.org/10.32000/2078-1466-2025-2-85-93>
- Trukhan D. I., Degovtsov E. N., Sulimov A. F., Kalinichenko D. A. Possible association of esophageal and gastric cancer with periodontal diseases. *Volga Region Oncological Bulletin*. 2025; 16 (2):85–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2078-1466-2025-2-85-93>
- Трухан Д. И., Сулимов А. Ф., Трухан Л. Ю., Рожкова М. Ю. Коморбидность заболеваний пародонта и рака желудочно-кишечного тракта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 34–39. <https://doi.org/10.47407/kr2025.6.6.00628>
- Trukhan D. I., Sulimov A. F., Trukhan L. Yu., Rozhkova M. Yu. Comorbidity of periodontal diseases and gastrointestinal cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 34–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.47407/kr2025.6.6.00628>
- Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 120: 45–84. <https://doi.org/10.1016/b.sapcsb.2019.12.001>
- Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (17): 9312. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179312>
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25 (2): 134–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
- Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*. 2010; 21 (4): 496–502. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.011>
- Keijser BJF, van den Broek TJ, van der Wurff M, Dulos R, Jagers F, Kool J, Rosema M, Nicu EA, Crielgaard W, Loos BG, Brandt BW, Zaura E. Oral bacterial community dynamics during induction of gingival inflammation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Jun 16; 15: 1597690. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1597690>
- Sanli-Rocca J, Martin-Garcia DF, Lorca-Alonso I, la González-de la Fuente S, Aguado B, Bonner M, Amard V, Amiot P, Bar C, Berbon V, Berkani N, Burke A, Cartagena I, Chatarel JM, Coutayac C, Depraz G, Morales I, Popa N, Regniers S, Rissouan T, Robert C, Tremoureux A, Verdy M, Fresno Escudero M, Gironès Pujol N. Microbial Complexes in Subgingival Plaque: A Bacterial Meta-Taxonomic Study. *J Clin Periodontol*. 2025 Jul; 52 (7): 983–998. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14138>
- Yilmaz Ö. The chronicles of Porphyromonas gingivalis: the microbium, the human oral epithelium and their interplay. *Microbiology (Reading)*. 2008 Oct; 154 (Pt 10): 2897–2903. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2008/021220-0>
- Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017 Jun 30; 9 (1): 1340085. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1340085>
- Chopra A, Bhat SG, Sivaraman K. Porphyromonas gingivalis adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: a critical update. *J Oral Microbiol*. 2020 Aug 3; 12 (1): 1801090. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1801090>
- Lei Z, Ma Q, Zhou X, Li Y. The Secretion and Maturation Journey of Gingipains. *Mol Oral Microbiol*. 2025 Oct; 40 (5): 177–190. <https://doi.org/10.1111/omi.12497>
- O'Brien-Simpson NM, Veith PD, Dasher SG, Reynolds EC. Porphyromonas gingivalis gingipains: the molecular teeth of a microbial vampire. *Curr Protein Pept Sci*. 2003 Dec; 4 (6): 409–26. <https://doi.org/10.2174/1389203033487009>
- Li X, Kollveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>
- Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023 Dec; 59: 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.003>
- Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol 2000* 2021; 87: 204–240. <https://doi.org/10.1111/prd.12387>
- Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, Ochiai K, Takamura H, Fujiwara N, Ozaki K. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832: 2035–2043. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.07.012>
- Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Yamazaki K. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014; 4: 4828. <https://doi.org/10.1038/srep04828>
- Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, Ohno H, Yamazaki K. Oral Administration of P. gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*. 2015; 10: e0134234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134234>
- Lyu Z, Zhu J, Chen D. Chronic Periodontitis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Advances in Mechanisms of Association. *Int J Gen Med*. 2025 Dec 7; 18: 7357–7369. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S554833>

25. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF, Huang Y. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015; 94: 362–370. <https://doi.org/10.1177/0022034514561658>
26. Kuraji R, Fujita M, Ito H, Hashimoto S, Numabe Y. Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO): an analysis of serum biochemical parameters. *Odontology*. 2018; 106: 162–170. <https://doi.org/10.1007/s10266-017-0322-5>
27. Kuraji R, Ito H, Fujita M, Ishiguro H, Hashimoto S, Numabe Y. Porphyromonas gingivalis induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Clin Exp Dent Res*. 2016; 2: 216–225. <https://doi.org/10.1002/cre2.4>
28. Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, Cole SR, Lerch M, Mayerle J, Offenbacher S, Petersmann A, Nauck M, Völzke H, Slade GD, Heiss G, Kocher T, Holtfreter B. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *J Dent Res*. 2017; 96: 1392–1399. <https://doi.org/10.1177/0022034517720924>
29. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol*. 2006; 8: 89–95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16865998>
30. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, Yamanaka R, Morita M, Kuroki K, Tobe K. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand*. 2010 Jan; 68 (1): 27–33. <https://doi.org/10.3109/00016350903291913>
31. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, Udagawa S, Takeuchi Y, Ohtsu A, Kohda T, Tohara H, Miyasaka N, Hirota T, Tamari M, Izumi Y. Endotoxemia by Porphyromonas gingivalis Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice. *Front Microbiol*. 2018 Oct 24; 9: 2470. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02470>
32. Wu L, Shi R, Bai H, Wang X, Wei J, Liu C, Wu Y. Porphyromonas gingivalis Induces Increases in Branched-Chain Amino Acid Levels and Exacerbates Liver Injury Through lipo/ILK. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 10; 12: 776996. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.776996>
33. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tahnai I, Sumida Y, Shima T, Kubonishi M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Oashima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 16. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-16>
34. Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoka Y, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiraga N, Hayes CN, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Abe-Chayama H, Furusho H, Shintani T, Kurihara H, Miyauchi M, Takata T, Aihara K, Chayama K. Involvement of Porphyromonas gingivalis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2018 Feb; 53 (2): 269–280. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1368-4>
35. Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, Inubushi T, Ao M, Ouhara K, Hisatune J, Kurihara H, Sugai M, Hayes CN, Nakahara T, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, Takata T. Dental infection of Porphyromonas gingivalis exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol*. 2013; 48: 1259–1270. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0738-1>
36. Zhu J, Jiang Z, Yu F, Gao L, Wang X, Wang Q. Integrated oral-gut microbiota therapy: a novel perspective on preventing bacterial translocation for systemic disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Jul 28; 15: 1641816. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1641816>
37. Ahn JS, Yang JW, Oh SJ, Shin YY, Kang MJ, Park HR, Seo Y, Kim HS. Porphyromonas gingivalis exacerbates the progression of fatty liver disease via CD36-PPAR γ pathway. *BMB Rep*. 2021 Jun; 54 (6): 323–328. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.6.050>
38. Yao C, Lan D, Li X, Wang Y, Qi S. Porphyromonas gingivalis triggers inflammation in hepatocyte depend on ferroptosis via activating the NF- κ B signaling pathway. *Oral Dis*. 2024 Apr; 30 (3): 1680–1694. <https://doi.org/10.1111/odi.14537>
39. Lv C, Shi K, Guo Y, Guo Z, Luo P, Wang L, Wu Z, Yu P. Emerging Roles of Periodontal Pathogen-Derived Outer Membrane Vesicles in NAFLD. *Int Dent J*. 2025 Aug; 75 (4): 100825. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.03.029>
40. Nagasaki A, Sakamoto S, Chea C, Ishida E, Furusho H, Fujii M, Takata T, Miyauchi M. Odontogenic infection by Porphyromonas gingivalis exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation. *Sci Rep*. 2020 Mar 5; 10 (1): 4134. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60904-8>
41. Lv C, Shi K, Guo Z, Luo P, Wu Z, Yu P. Porphyromonas gingivalis OMVs Activate Macrophage-Hepatic Stellate Cells via Tbs1/TGF- β Signaling in NAFLD. *Int Dent J*. 2026 Feb; 76 (1): 104005. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.104005>
42. Wang Z, Sun X, Chen Z, Yu J, Nie Q, Ma Z, Zhou S, Li T, Yao H, Zhao B, Ji Y, Wang L, Du M, Zhu L. Nonalcoholic Steatohepatitis Exacerbates Inflammatory Bone Destruction and Macrophage NLR Family Pyrin Domain-Containing 3 Inflammation Activation in Ligature-Induced Periodontitis. *Am J Pathol*. 2026 Jan; 196 (1): 288–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2025.10.011>
43. Kashiwagi Y, Aburaya S, Sugiyama N, Narukawa Y, Sakamoto Y, Takahashi M, Uemura H, Yamashita R, Tominaga S, Hayashi S, Nozaki T, Yamada S, Izumi Y, Kashiwagi A, Bamba T, Ishihama Y, Murakami S. Porphyromonas gingivalis induces entero-hepatic metabolic derangements with alteration of gut microbiota in a type 2 diabetes mouse model. *Sci Rep*. 2021; 11: 18398. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97868-2>
44. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, Miyauchi E, Suda W, Sato K, Nakajima M, Yokoyake-Takeuchi M, Yamada-Hara M, Tsuzuno T, Matsuguchi A, Takahashi N, Tabeta K, Miura N, Okuda S, Kikuchi J, Ohno H, Yamazaki K. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*. 2021; 12: 766170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766170>
45. Wang T, Ishikawa T, Sasaki M, Chiba T. Oral and Gut Microbial Dysbiosis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: The Central Role of Porphyromonas gingivalis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 2; 9: 822190. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822190>
46. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Stevenson KA, Lundy FT, Kee F, Linden GJ. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *J Clin Periodontol*. 2015; 42: 799–806. DOI: 10.1111/jcpe.12450
47. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda M. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>
48. Nagasaki A, Sakamoto S, Arai T, Kato M, Ishida E, Furusho H, Fujii M, Takata T, Miyauchi M. Elimination of Porphyromonas gingivalis inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH. *J Clin Periodontol*. 2021 Oct; 48 (10): 1367–1378. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13523>
49. Sato S, Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Kobayashi T, Kurihashi T, Takashiba S, Hatanaka K, Hamada N, Kodama T, Higurashi T, Taguri M, Yoneda M, Usuda H, Wada K, Nakajima A, Morozumi T, Minabe M. A cross-sectional study assessing the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease. *Sci Rep*. 2022; 12: 13621. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17917-2>
50. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006 Jun; 33 (6): 401–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x>
51. Martins CS, Lockhart PB, Firmino RT, Kilmartin C, Cahill TJ, Dayer M, Occhi-Alexandre JGP, Lai H, Ge L, Thornhill MH. Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2024 Apr; 30 (3): 846–854. <https://doi.org/10.1111/odi.14531>
52. Mei EH, Yao C, Chen YN, Nan SX, Qi SC. Multifunctional role of oral bacteria in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2024 May 27; 16 (5): 688–702. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i5.688>
53. Joshi C, Bapat R, Anderson W, Dawson D, Hijazi K, Cherukara G. Detection of periodontal microorganisms in coronary atherosclerotic plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Jan; 31 (1): 69–82. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.12.005>
54. Ricciardi RM, Cipollone A, D'Ardes D, Di Giacomo D, Pignatelli P, Cipollone F, Curia MC, Magni P, Bucci M. Risk Factors and Immunoinflammatory Mechanisms Leading to Atherosclerosis: Focus on the Role of Oral Microbiota Dysbiosis. *Microorganisms*. 2023 Jun 1; 11 (6): 1479. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061479>
55. Liu L, Geng Y, Xiong C. Impact of Porphyromonas gingivalis-odontogenic infection on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Med*. 2023; 55 (2): 2255825. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2255825>
56. Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21; 22 (35): 7963–72. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7963>
57. Tanwar H, Gnanasekaran JM, Allison D, Chuang LS, He X, Aimeetti M, Baima G, Costalonga M, Cross RK, Sears C, Mehndru S, Cho J, Colombel JF, Raufman JP, Thumbigere-Math V. Unravelling the Oral-Gut Axis: Interconnection between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease, Current Challenges, and Future Perspective. *J Crohns Colitis*. 2024 Aug 14; 18 (8): 1319–1341. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijae028>
58. Byrd KM, Gulati AS. The «Gum-Gut» Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances. *Front Immunol*. 2021 Feb 19; 12: 620124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620124>
59. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан А.Ю. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии парадонта. Медицинский совет. 2024; 18 (15): 215–223. <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
60. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2024; (15): 215–223. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
61. Wang Z, Li S, Tan D, Abudouxi W, Yu Z, Zhang T, Ding C, Gong J. Association between inflammatory bowel disease and periodontitis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol*. 2023 Jun; 50 (6): 736–743. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13782>
62. Zhang Y, Bian C, Yu C, Zhu M, Weir MD, Xu HHK, Bai Y, Zhang N. Bidirectional association between oral diseases caused by plaque and the inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2025 Dec; 61: 7–21. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2025.02.001>
63. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC, Lai CY, Yu CP, Hsu RJ. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov 21; 15 (11): 2602. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112602>
64. Kang EA, Chun J, Kim JH, Han K, Soh H, Park S, Hong SW, Moon JM, Lee J, Lee HJ, Park JB, Im JP, Kim JS. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: A national cohort study. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 7; 26 (37): 5661–5672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5661>
65. Imai J, Ichikawa H, Kitamoto S, Golob JL, Kaneko M, Nagata J, Takahashi M, Gilliland MG 3rd, Tanaka R, Nagao-Kitamoto H, Hayashi A, Sugihara K, Bishu S, Tsuda S, Ito H, Kajima S, Karakida K, Matsushima M, Suzuki T, Hozumi K, Watanabe N, Giannobile WV, Shirai T, Suzuki H, Kamada NA potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. *J Clin Insight*. 2021 Dec 8; 6 (23): e148543. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148543>
66. Živić M, Zdravković N, Stojanović B, Milošević B, Todorović Z, Adamović M, Zdravković N. Association of Periodontal Disease with Activity of Crohn's Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 12; 59 (12): 2154. <https://doi.org/10.3390/medicina59122154>
67. Zilberstein NF, Engen PA, Swanson GR, Naqib A, Post Z, Alutto J, Green SJ, Shaikh M, Lawrence K, Adnan D, Zhang L, Voigt RM, Schwartz J, Keshavarzian A. The Bidirectional Effects of Periodontal Disease and Oral Dysbiosis on Gut Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2025 Apr 4; 19 (4): jae162. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijae162>
68. Cai Z, Zhu T, Liu F, Zhuang Z, Zhao L. Co-pathogenesis in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 20; 8: 723719. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723719>
69. Lam GA, Albarak H, McColl CJ, Pizarro A, Sanaka H, Gomez-Nguyen A, Cominelli F, Paes Batista da Silva A. The Oral-Gut Axis: Periodontal Diseases and Gastrointestinal Disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jul 5; 29 (7): 1153–1164. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac241>
70. Jia L, Wu R, Han N, Fu J, Luo Z, Guo L, Su Y, Du J, Liu Y. Porphyromonas gingivalis and Lactobacillus rhamnosus GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2. *Clin Trans Immunology*. 2020 Nov 24; 9 (11): e1213. <https://doi.org/10.1002/cti2.1213>
71. Zhao X, Liu J, Zhang C, Yu N, Lu Z, Zhang S, Li Y, Li Q, Liu J, Liu D, Pan Y. Porphyromonas gingivalis exacerbates ulcerative colitis via Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase. *Int J Oral Sci*. 2021 Sep 30; 13 (1): 31. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-0036-2>
72. González-Febles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol 2000*. 2021 Oct; 87 (1): 181–203. <https://doi.org/10.1111/prd.12385>
73. Krut'holova A, Strzelec K., Dziedzic A., Bereta G.P., Łazarz-Bartylek K., Potempa J. Host and bacterial factors linking periodontitis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022; 13: 80805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980805>
74. Kozel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Mar; 16 (3): 408. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0408-9>
75. de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13; 20 (18): 4541. <https://doi.org/10.3390/ijms20184541>
76. Koutroubakis IE, Karmiris K, Bourikas L, Kouroumalis EA, Drygiannakis I, Drygiannakis D. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in inflammatory bowel disease patients with or without arthritic manifestations. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr; 13 (4): 504–5. <https://doi.org/10.1002/ibd.20038>
77. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, Venables PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan; 233 (1): 34–54. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>
78. Drury B, Hardisty G, Gray RD, Ho GT. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021; 12 (1): 321–333. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.03.002>
79. Dos Santos Ramos A, Viana GCS, de Macedo Brígida M, Almeida JF. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: Implications in pathogenesis and therapeutic targets. *Pharmacol Res*. 2021 Sep; 171: 105779. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105779>
80. Jia L, Jiang Y, Wu L, Fu J, Du J, Luo Z, Guo L, Xu J, Liu Y. Porphyromonas gingivalis aggravates colitis via a gut microbiota-lipoleic acid metabolism-Th17/Treg cell balance axis. *Nat Commun*. 2024 Feb 22; 15 (1): 1617. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54573-y>
81. Oliveira-Cruz L, Carvalho-Barbosa N, Cristina-Rodrigues F, Côrtes TN, Guimarães-Pinto K, Amorim da Costa AL, de Lima IS, Lourenço TGB, Castro-Junior AB, Almeida Filardy AC, Colombo APV, de Souza HSP, Takiya CM, Ojcius DM, Savio LEB, Coutinho-Silva R. Role of the P2X7 receptor in intestinal inflammation due to infection with the oral pathogen Porphyromonas gingivalis. *Life Sci*. 2025 Nov 1; 380: 123971. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123971>

81. Tsuzuno T, Takahashi N, Yamada-Hara M, Yokoji-Takeuchi M, Suljiya B, Aoki-Nonaka Y, Matsugishi A, Katakura K, Tabeta K, Yamazaki K. Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. *J Periodontol Res*. 2021 Apr; 56 (2): 275–288. <https://doi.org/10.1111/jpre.12816>
82. Sohn J, Li L, Zhang L, Settem RP, Honma K, Sharma A, Falkner KL, Novak JM, Sun Y, Kirkwood KL. *Porphyromonas gingivalis* indirectly elicits intestinal inflammation by altering the gut microbiota and disrupting epithelial barrier function through IL9-producing CD4+ T cells. *Mol Oral Microbiol*. 2022 Apr; 37 (2): 42–52. <https://doi.org/10.1111/omi.12359>
83. Qi Y, Wu HM, Yang Z, Zhou YF, Jin L, Yang MF, Wang FY. New Insights into the Role of Oral Microbiota Dysbiosis in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan; 67 (1): 42–55. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06837-2>
84. Harradani AM. The Oral-Gut-Systemic Axis: Emerging Insights into Periodontitis, Microbiota Dysbiosis, and Systemic Disease Interplay. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Nov 3; 15 (21): 2784. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15212784>
85. Lee YC, Liu CY, Lee CL, Zhang RH, Huang CJ, Yen TL. The Periodontopathic Pathogen, *Porphyromonas gingivalis*, Involves a Gut Inflammatory Response and Exacerbates Inflammatory Bowel Disease. *Pathogens*. 2022 Jan 11; 11 (1): 84. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010084>
86. Zhou T, Xu W, Wang Q, Jiang C, Li H, Chao Y, Sun Y, A L. The effect of the «Oral-Gut» axis on periodontitis in inflammatory bowel disease: A review of microbe and immune mechanism associations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Feb 27; 13: 1132420. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1132420>
87. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021 Apr 22; 12: 63708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.63708>
88. Picchianti-Diamanti A., Rosado M.M., D'Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front Microbiol*. 2018; 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696>
89. Kobayashi T., Iwaki M., Nakajima A., Nogami A., Yoneda M. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>
90. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. 222 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
91. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Intestinal diseases. Clinic, diagnostics, and treatment. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. 222 p. [In Russ.]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
92. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 14; 29 (14): 2078–2100. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i14.2078>
93. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, Fan JM. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021 Aug; 60 (5): 2855–2875. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02503-5>
94. Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. Медицинский совет. 2022; 16 (7): 132–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
95. Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; 16 (7): 132–143. [In Russ.]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
96. Yoo HJ, Jwa SK, Kim DH, Ji YJ. Inhibitory effect of *Streptococcus salivarius* K12 and M18 on halitosis in vitro. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Apr; 6 (2): 207–214. <https://doi.org/10.1002/cre2.269>
97. Трухан Д.И., Рожкова М.Ю. *Porphyromonas gingivalis* – ключевой пародонтопатоген в развитии заболеваний пародонта и гастроэнтерологических заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025; (12): 77–87. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-77-87>
98. Trukhan D.I., Rozhkova M. Yu. *Porphyromonas gingivalis* is a key periodontal pathogen in the relationship between periodontal and gastroenterological diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025; (12): 77–87. [In Russ.]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-77-87>
99. Park JA, Lee GR, Lee JY, Jin BH. Oral Probiotics, *Streptococcus salivarius* K12 and M18, Suppress the Release of Volatile Sulfur Compounds and a Virulent Protease from Oral Bacteria: An In-Vitro Study. *Oral Health Prev Dent*. 2023 Aug 29; 21: 259–270. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b4328987>
100. Lee SH, Baek DH. Effects of *Streptococcus thermophilus* on volatile sulfur compounds produced by *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol*. 2014 Nov; 59 (11): 1205–10. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.07.006>
101. Michaylova M, Yungareva T, Urshv Z, Dermendzieva Y, Yaneva B, Dobrev I. Probiotic candidates among dairy *Lactobacilli* and *Streptococcus thermophilus* strains for control of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Folia Med (Plovdiv)*. 2021 Oct 31; 63 (5): 720–725. <https://doi.org/10.3897/folmed.63.e56551>
102. Teughels W, Durukan A, Ozelik O, Pauwels M, Quirynen M, Hayat MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2013 Nov; 40 (11): 1025–35. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12155>
103. Naja JR, Desparois L, Hebert EM, Nader ME, Saavedra L, Minahk CJ, Houde VP. In vitro modulation of proinflammatory and proteolytic activities of *Porphyromonas gingivalis* by selected *Lactobacilli*. *J Oral Microbiol*. 2025 Feb 25; 17 (1): 2469894. <https://doi.org/10.1080/20002297.2025.2469894>
104. Pangsomboon K, Kaewnopparat S, Pitakpoompreecha T, Srichana T. Antibacterial activity of a bacteriocin from *Lactobacillus paracasei* HL32 against *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol*. 2006 Sep; 51 (9): 784–93. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.03.008>
105. Zhao JJ, Jiang L, Zhu YQ, Feng XP. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Porphyromonas gingivalis* on proliferation and apoptosis of gingival epithelial cells. *Adv Med Sci*. 2019 Mar; 64 (1): 54–57. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.04.008>
106. Maekawa T, Hajishengallis G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *J Periodontol Res*. 2014 Dec; 49 (6): 785–91. <https://doi.org/10.1111/jpre.12164>
107. Hong Q, Ren Y, Tang X, Mao B, Zhang Q, Zhao J, Cui S, Liu Z. Impact of Live *Ligilactobacillus salivarius* CCFM1332 and Its Postbiotics on *Porphyromonas gingivalis* Colonization, Alveolar Bone Resorption and Inflammation in a Rat Model of Periodontitis. *Microorganisms*. 2025 Jul 20; 13 (7): 1701. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13071701>
108. Invernici MM, Furlaneto FAC, Salvador SL, Ouwehand AC, Salminen S, Mantzari A, Vindeola G, Ervolino E, Santana SI, Silva PHF, Messoro MR. *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunologic response of oral mucosa in periodontitis patients. *PLoS One*. 2020 Sep 22; 15 (9): e0238425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238425>
109. Shimabukuro N, Cataruci ACS, Ishikawa KH, de Oliveira BE, Kawamoto D, Ando-Sugimoto ES, Albuquerque-Souza E, Nicolli JR, Ferreira CM, de Lima J, Bueno MR, da Silva LBR, Silva PHF, Messoro MR, Camara NOS, Simionato MRL, Mayer MPA. *Bifidobacterium* Strains Present Distinct Effects on the Control of Alveolar Bone Loss in a Periodontitis Experimental Model. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 24; 12: 713595. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.713595>
110. Wang Y, Ma J, Wang H, Yi J, Bai Y, Hu M, Yan J. Mesalazine: a novel therapeutic agent for periodontitis via regulation of periodontal microbiota and inhibiting *Porphyromonas gingivalis*. *Front Microbiol*. 2025 Jan 22; 16: 1531258. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1531258>
111. Kobayashi R, Ogawa Y, Hashizume-Takizawa T, Kurita-Ochiai T. Oral bacteria affect the gut microbiome and intestinal immunity. *Pathog Dis*. 2020 Apr 1; 78 (3): fta024. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftaa024>
112. Rechalla N, Geesala R, Shi XZ. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Metabolites*. 2023 May 11; 15 (10): 2275. <https://doi.org/10.3390/nu15102275>
113. Seo Y, Oh SJ, Ahn JS, Shin YY, Yang JW, Kim HS. Implication of *Porphyromonas gingivalis* in colitis and homeostasis of intestinal epithelium. *Lab Anim Res*. 2019 Dec 4; 35: 26. <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0029-6>
114. Carvalho-Filho PC, Moura-Costa LF, Pimentel ACM, Lopes MPP, Freitas SA, Miranda PM, Costa RS, Figueiredo CAV, Meyer R, Gomes-Filho IS, Olczak T, Xavier MT, Trindade SC. Apoptosis Transcriptional Profile Induced by *Porphyromonas gingivalis* HmuY. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 18; 2019: 6758159. <https://doi.org/10.1155/2019/6758159>
115. Fan R, Zhou Y, Chen X, Zhong X, He F, Peng W, Li L, Wang X, Xu Y. *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles Promote Apoptosis via mRNA-Regulated DNA Methylation in Periodontitis. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 14; 11 (1): e0328822. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03288-22>
116. Michielan A, D'Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 628157. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>
117. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024 Mar; 19 (2): 275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
118. Groeger S, Jarzina F, Domann E, Meyle J. *Porphyromonas gingivalis* activates NFκB and MAPK pathways in human oral epithelial cells. *BMC Immunol*. 2017 Jan 5; 18 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0185-5>
119. Huang X, Li Y, Zhang J, Feng Q. Linking Periodontitis with Inflammatory Bowel Disease through the Oral-Gut Axis: The Potential Role of *Porphyromonas gingivalis*. *Biomedicines*. 2024 Mar 19; 12 (3): 685. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030685>
120. Akash H, Pandis N, Manschiebel W, Burisch J, Bertl K, Stavropoulos AA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Models on the Possible Link Between Periodontitis and Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2025 Sep 1; 31 (9): 2561–2583. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaf087>

Вклад авторов. Концепция статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов; написание текста – Д.И. Трухан; обзор литературы – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан; анализ материала – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан; редактирование – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова; утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан.

Authors' contributions. Concept of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov; text development – Dmitry I. Trukhan; literature review – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan; material analysis – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan; editing – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova; approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan.

Статья поступила / Received 26.01.2026
Получена после рецензирования / Revised 05.02.2026
Принята в печать / Accepted 05.02.2026

Сведения об авторах
Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876
Рожкова Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: marrojo@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7695-149X
Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., проф., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии. E-mail: afsulimov@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-3249-3425
Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, кафедра челюстно-лицевой хирургии. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4721-6605

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

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

About authors
Trukhan Dmitry I., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876
Rozhkova Maria Yu., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: marrojo@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7695-149X
Sulimov Anatoly F., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Maxillofacial Surgery. E-mail: afsulimov@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-3249-3425
Trukhan Larisa Yu., PhD Med Sci, dentist at Dept of Maxillofacial Surgery. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4721-6605

Omsk State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Рожкова М.Ю., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Микробиота полости рта и гастроэнтерологические заболевания. Медицинский алфавит. 2026; (5): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-7-15>

For citation: Trukhan D.I., Rozhkova M. Yu., Sulimov A. F., Trukhan L. Yu. Oral microbiota and gastroenterological diseases. *Medical alphabet*. 2026; (5): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-7-15>

Профилактический и лечебный потенциал дентабиотиков при патологии пародонта и сопутствующих заболеваниях кишечника и печени

Д. И. Трухан, А. Ф. Сулимов, Л. Ю. Трухан, М. Ю. Рожкова, В. В. Голошубина

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

РЕЗЮМЕ

Микробиота полости рта оказывает определенное влияние на развитие и течение гастроэнтерологических заболеваний, в частности, неалкогольной жировой болезни печени и воспалительных заболеваний кишечника. Подтверждением концепции «пародонтальной медицины» и двусторонней взаимосвязи заболеваний пародонта и соматических заболеваний является наличие эффекта от лечения одного заболевания, который сопровождается позитивным влиянием на другое заболевание. В первой части обзора рассмотрено влияние нехирургического пародонтологического лечения на течение неалкогольной жировой болезни печени и воспалительных заболеваний кишечника. Во второй части обзора рассмотрены возможности использования пробиотиков как дополнительного компонента нехирургического пародонтологического лечения. Пробиотики, применяемые для коррекции нарушений микробиоценоза и поддержания нормальной микрофлоры полости рта, называются дентабиотиками. Рассмотрены состав и терапевтические возможности компонентов двух дентабиотиков компании «БиоМэджик» позволяющие предполагать наличие профилактического и лечебного потенциала дентабиотиков при патологии пародонта и сопутствующих заболеваниях кишечника и печени по оси «рот–кишечник–печень». Возможное позитивное влияние дентабиотиков на микробиоту верхних дыхательных путей и ЛОР-органов позволяет рассматривать их в качестве дентаоробиотиков – пробиотиков для коррекции нарушений микробиоценоза и поддержания нормальной микрофлоры полости рта, верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: патология пародонта, пародонтит, microbiota полости рта, пародонтальные бактерии, ось «рот–кишечник–печень», неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, профилактика, лечение, пробиотики, дентабиотики, дентаоробиотики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы не получали финансирования при проведении исследования и написания статьи.

Preventive and therapeutic potential of dentabiotics in periodontal pathology and concomitant intestinal and liver diseases

D. I. Trukhan, A. F. Sulimov, L. Yu. Trukhan, M. Yu. Rozhkova, V. V. Goloshubina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

The oral microbiota has a significant impact on the development and course of gastrointestinal diseases, particularly non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease. The concept of «periodontal medicine» and the bidirectional relationship between periodontal and somatic diseases is supported by the fact that the treatment of one disease has a positive effect on the other. The first part of this review examines the impact of non-surgical periodontal treatment on the course of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease. The second part of the review examines the potential of using probiotics as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. Probiotics used to correct microbiome imbalances and maintain normal oral microflora are called dentobiotics. The composition, composition, and therapeutic potential of two dentobiotics from BioMagic are discussed. These properties suggest the potential for preventive and therapeutic use in treating periodontal disease and associated intestinal and liver diseases along the mouth-intestine-liver axis. The potential positive impact of dentobiotics on the microbiota of the upper respiratory tract and ENT organs suggests that they can be considered dentaorobiotics – probiotics for correcting microbiome imbalances and maintaining normal microflora in the oral cavity, upper respiratory tract, and ENT organs.

KEYWORDS: periodontal pathology, periodontitis, oral microbiota, periodontal bacteria, «mouth-gut-liver» axis, non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel disease, prevention, treatment, probiotics, dentabiotics, dentaorobiotics.

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

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Микробиота полости рта оказывает определенное влияние на развитие и течение гастроэнтерологических заболеваний, в частности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Высокая распространенность заболеваний пародонта (гингивита, пародонтоза и пародонтита) и глобальный рост НАЖБП и ВЗК определяют актуальность изучения их взаимосвязи и имеют большое значение для реальной клинической практики и общественного здравоохранения в целом.

Подтверждением концепции «пародонтальной медицины» [1] и двусторонней взаимосвязи заболеваний пародонта и соматических заболеваний [2] является наличие эффекта от лечения одного заболевания, который сопровождается позитивным влиянием на другое заболевание. В аспекте концепции «пародонтальной медицины» ярким примером такого рода является взаимоотношение между патологией пародонта и артериальной гипертензией. Целый ряд исследований, подробно рассмотренных

в наших предыдущих обзорах [3, 4], демонстрируют, что нехирургическое пародонтологическое лечение, включающее скейлинг и полировку корней (SRP), способствует снижению и контролю артериального давления (АД), а антигипертензивная терапия, в свою очередь, улучшает состояние пародонта.

К сожалению, связь патологии пародонта с соматическими заболеваниями не рассматривается в действующих клинических рекомендациях. Даже в клинических рекомендациях по сахарному диабету (СД) «полость рта» упоминается только 2 раза при описании помощи пациенту при тяжелой гипогликемии [5], а заболевания пародонта не рассматриваются ни в качестве фактора риска, ни в качестве осложнения СД [6]. Вместе с тем совместный консенсус Международной диабетической федерации (IDF) и Европейской федерации пародонтологии (EFP) подтверждает наличие тесной двунаправленной взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта [7]. Единственным исключением является Руководство для врачей «*Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей)» [8]. Руководство рекомендует пациентам, страдающим язвенной болезнью в сочетании с хроническим пародонтитом, включать лечение хронического пародонтита в общую терапевтическую стратегию для повышения эффективности системной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Пациентам, страдающим язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, рекомендована консультация врача стоматолога-пародонтолога. В случае выявления патологии пародонта пациентам с язвенной болезнью, отягощенной заболеваниями пародонта, рекомендовано проведение пародонтологического лечения с целью повышения эффективности основного заболевания [8].

Влияние нехирургического пародонтологического лечения на течение гастроэнтерологических заболеваний

Терапевтические пародонтологические вмешательства могут быть профилактической мерой при НАЖБП [9]. В турецком исследовании [10] SRP у пациентов с ожирением приводило к снижению уровня некоторых циркулирующих провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 [IL-6] и фактора некроза опухоли- α [TNF- α]) и было связано со снижением инсулинорезистентности (НОМА-IR). В итальянском продольном исследовании [11] пародонтальное лечение привело к значительному снижению общей бактериальной нагрузки в полости рта и к нормализации биомаркеров воспаления, молекул эндотелиальной адгезии, маркеров активации лейкоцитов. В перекрестном национальном южнокорейском исследовании (6352 взрослых) была обнаружена обратная связь между частотой чистки зубов и распространенностью НАЖБП. Так, в группе, которая чистила зубы три или более раз в день, распространенность НАЖБП существенно ниже (OR 0,56; 95% ДИ 0,35–0,91) по сравнению с группой, которая чистила зубы один раз в день или реже [12]. Нехирургическое пародонтологическое лечение пациентов с НАЖБП, проводимое в течение

3 месяцев, улучшило показатели функциональных проб печени, такие как уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансминазы (АЛТ) в сыворотке крови [13]. В японском многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) пародонтальное лечение вызывало значительное кратковременное и среднесрочное снижение уровней ферментов печени и титров антител [14].

Американские гастроэнтерологи [15] отмечают, что лечение заболеваний пародонта, прежде всего пародонтита, снижает системную иммунную активацию и что эффективное лечение ВЗК связано с излечением пародонтита, что подчеркивает важность своевременной диагностики и лечения обоих состояний. Греческие стоматологи [16] отмечают, что потребность в амбулаторном пародонтологическом лечении была значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Большинству пациентов с ВЗК требовалось лечение гингивита (47% против 4%), и ни у одного из них не было здорового пародонта (0% против 69%). Испанские стоматологи и гастроэнтерологи считают, что скрининг патологии пародонта должен быть включен в мультидисциплинарное обследование и лечение пациентов с ВЗК [17]. Итальянские ученые указывают на необходимость применять у пациентов с ВЗК профилактические и терапевтические стратегии, затрагивающие ось «десна (пародонт) – кишечник» [18].

Пробиотики в лечении заболеваний пародонта

Изменения в составе кишечной микробиоты оказывают влияние на формирование симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, бронхолегочной, мочевыделительной, репродуктивной систем, а также желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эмоциональной сферы. Для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями ЖКТ, широко применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики и обогащенные ими функциональные пищевые продукты [19]. Большинство пробиотиков, применяемых в клинической практике, используются для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, вместе с тем разработаны новые пробиотические штаммы для других биотопов организма человека (кожи, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы), в том числе и полости рта [20].

Недавно опубликованные обзоры немецких [21] и британских [22] стоматологов указывают на потенциальную пользу от применения пробиотиков при нехирургическом лечении пародонтита. Пробиотические штаммы, такие как *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus spp.*, продемонстрировали эффективность в снижении зубного налета, воспаления десен и количества патогенных бактерий, а также в значительной иммунологической модуляции [23]. Систематический обзор (12 РКИ) австралийских стоматологов показал, пероральный прием пробиотиков улучшает известные клинические признаки хронического и агрессивного пародонтита, такие как глубина пародонтальных карманов (PPD), кровотечение при зондировании (ВОР) и потеря прикрепления (CAL) с одновременным снижением уровня основных пародонтопатогенов [24]. В индийском обзоре [25], в котором рассмотрены 22 систематических обзора и метаанализа, опубликованных за последнее

десятилетие, было установлено, что пробиотики потенциально полезны для улучшения клинических параметров (ВОР, РРД и САЛ) у лиц с пародонтитом. В другом систематическом обзоре [26] индийских стоматологов отмечается, что пробиотики являются перспективным дополнением к нехирургическому лечению пародонтита при лечении заболеваний десен и пародонта. Пробиотики рассматриваются авторами как альтернатива антибиотикам, особенно в условиях развития антимикробной резистентности. Пробиотики продемонстрировали значительное влияние на клинические параметры пародонтита (РРД и САЛ) по сравнению с антибиотиками. Метаанализ (24 РКИ) китайских стоматологов [27] также продемонстрировал клиническую эффективность пробиотиков в качестве дополнительной терапии к SRP при лечении пародонтита, по крайней мере, в течение 3 месяцев наблюдения.

Британские стоматологи [28] рекомендуют использование пробиотических и пребиотических добавок, специально направленных на поддержание микрофлоры полости рта, для сохранения тонко сбалансированного микробиома. Обзоры чилийских и канадских стоматологов [29] и индийских стоматологов [30] рекомендуют использовать пробиотики в качестве вспомогательной терапии для контроля различных заболеваний полости рта, таких как пародонтит, гингивит, кариес, галитоз, синдром жжения во рту и рак полости рта.

Дентабиотики в профилактике и комплексном лечении заболеваний пародонта и гастроэнтерологических заболеваний

Пробиотики, применяемые для коррекции нарушений микробиоценоза и поддержания нормальной микрофлоры полости рта, называются дентабиотиками. Рассмотрим состав и терапевтические возможности компонентов двух дентабиотиков «Фаринго Про» и «Орал Баланс» российской компании «БиоМэджик».

Основным пробиотиком биологически активной добавки (БАД) «**Фаринго Про**» является *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) K12. В полости рта *S. salivarius* K12 конкурирует с патогенной микрофлорой за питательные среды и способствует ее вытеснению, препятствуя прикреплению бактерий к слизистым оболочкам и их инфицированию. *S. salivarius* K12 вырабатывают саливарицины A2 и B – антибактериальные вещества местного действия (лантибиотики), которые способны подавлять патогенные бактерии. Саливарицин A2 обладает бактериостатическим действием: нарушает синтез мембран бактерий и тормозит их репликацию. Саливарицин B разрушает клеточные стенки чувствительных к нему бактерий и приводит к их гибели, что обеспечивает бактерицидное действие *S. salivarius* K12 [31, 32]. В многочисленных исследованиях было подтверждено отсутствие у *S. salivarius* K12 известных факторов вирулентности стрептококка и детерминант антибиотикорезистентности; установлена низкая предрасположенность к мутагенности; проведены исследования острой и подострой токсичности у крыс; изучено использование высоких доз штамма у человека. Результаты этих исследований позволили Управлению по контролю качества пищевых

продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) присвоить штамму *S. salivarius* K12 GRAS-статус (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) [33, 34].

При исследовании антимикробной активности *S. salivarius* K12 установлено, что он не только подавляет рост патогенов, но и устраняет образование биопленок [35]. *S. salivarius* K12 предотвращает активацию иммунной системы, вызванную пародонтопатогенами *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) и *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) [36]. В исследовании южнокорейских стоматологов продемонстрирован антимикробный эффект *S. salivarius* K12 в отношении *P. gingivalis* [37]. В другом исследовании *S. salivarius* K12 подавлял рост *P. gingivalis* ($p < 0,01$) и ингибировал экспрессию аргинин-специфического гингипаина A *P. gingivalis* [38]. Применение *S. salivarius* K12 уменьшает количество зубного налета [39] и способствует коррекции галитоза [40]. *S. salivarius* K12 успешно используется для профилактики/лечения заболеваний полости рта [41], протекающих с поражением слизистой, – стоматита, красного плоского лишая, кандидоза полости рта и кариеса.

Штамм K12 пробиотика *S. salivarius*, первоначально введенный для борьбы с инфекциями, вызванными *Streptococcus pyogenes*, в настоящее время имеет доказанную эффективность и в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, являющихся одними из основных этиологических факторов бактериальных инфекций респираторного тракта у детей и взрослых [42]. Применение пробиотика для слизистой оболочки полости рта *S. salivarius* K12 улучшает статус микробиоты полости рта и бронхолегочной системы и, соответственно, может снизить частоту заражения SARS-CoV-2 [43, 44]. К настоящему времени проведено значительное количество клинических исследований по безопасности и эффективности применения штамма *S. salivarius* K12. В ряде клинических исследований показана эффективность и безопасность *S. salivarius* K12 в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей и взрослых пациентов [34]. Безопасность использования *S. salivarius* K12 у детей и взрослых отмечалась во всех приведенных исследованиях [41, 45]. Применение *S. salivarius* K12 было эффективным и в профилактике острых, рекуррентных/рецидивирующих и хронических заболеваний ЛОР-органов: тонзиллита, фарингита, тонзилофарингитов, среднего отита [41]. В связи с чем основным показанием к применению «Фаринго Про», согласно инструкции производителя, являются профилактика и лечение инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В соответствии с инструкцией, БАД «Фаринго Про» назначается взрослым по 1 таблетке 1 раз в день после еды, рассасывая до полного растворения. Длительность приема до 4–6 недель. БАД «Фаринго Про» не содержит лактозы и может применяться у пациентов с ее непереносимостью.

В РКИ австрийских стоматологов [46] показано, что применение полинутриентных БАД в качестве дополнения к SRP продемонстрировало дополнительные преимущества в отношении клинического улучшения показателей РРД и ВОР при пародонтите.

В состав БАД «Орал Баланс» входит комплекс пробиотических бактерий: *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* ST81– $1,35 \times 10^9$ КОЕ, лактобактерии $4,95 \times 10^9$ КОЕ (*Lactobacillus reuteri* LR08, *Lactobacillus plantarum* Lp05, *Lactobacillus paracasei* LC 86, *Lactobacillus acidophilus* LA85, *Lactobacillus brevis* LB 01, *Lactobacillus salivarius* LS 97), бифидобактерии $2,7 \times 10^9$ КОЕ (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80, *Bifidobacterium breve* BBr60). Эффекты перечисленных пробиотиков многообразны и постоянно изучаются, поэтому рассмотрим свойства пробиотиков, входящих состав БАД «Орал Баланс» применительно к полости рта и ЖКТ.

Основной эффект *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* ST81 состоит в создании благоприятного микроокружения и оптимальной среды для развития и роста лакто- и бифидобактерий, обладает антимикробной активностью в отношении ряда патогенов (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, виды *Bacillus* и *Yersinia*) [47, 48].

***Lactobacillus reuteri* LR08.** Штаммы *L. reuteri* изучены более чем в 200 исследованиях, показывая безопасность и эффективность. *L. reuteri* опосредованно укрепляют и поддерживают иммунную систему организма, в первую очередь путем защиты ЖКТ от патогенной микрофлоры. Кроме того, сами *L. reuteri* также оказывают прямое положительное влияние на иммунные защитные механизмы, снижая выработку провоспалительных цитокинов, одновременно способствуя развитию и функционированию регуляторных Т-клеток [49]. *L. reuteri* продемонстрировали значительный потенциал в лечении и излечении заболеваний полости рта, как по отдельности, так и в сочетании, благодаря своим антиоксидантным и противомикробным свойствам [50]. Воспалительные заболевания, в том числе локализованные в кишечнике и отдаленных тканях, могут быть смягчены за счет увеличения колонизации *L. reuteri*. Примечательно, что снижение численности *L. reuteri* у людей за последние десятилетия коррелирует с увеличением заболеваемости воспалительными заболеваниями за тот же период времени [51]. *L. reuteri* улучшают состояние кишечника при кишечных расстройствах, включают защиту кишечного барьера, подавление воспаления и иммунного ответа, регулирование кишечной микробиоты и ее метаболизма, а также ингибирование окислительного стресса [52].

В ряде исследований и обзоров показано, что применение *L. reuteri* в качестве дополнения к SRP способствует улучшению всех клинических пародонтологических параметров [53–56]. В исследовании бельгийских стоматологов [57] показано, что добавление *L. reuteri* к SRP приводит к большему снижению количества *P. gingivalis*. Монотерапия *Lactobacillus reuteri* (Prodentis) применяется для уменьшения поддесневого дисбиоза у пациента с пародонтитом [58]. В исследовании египетских стоматологов [59] пробиотики (*Lactobacillus reuteri* LR 08, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 и *Streptococcus Salivarius* BLIS M18) значительно подавляли рост бактерий полости рта как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, что привело к элиминации *A. actinomycetemcomitans* и заметному снижению количества *A. naeslundii*. В исследовании румынских

стоматологов [60] показано, что добавление *L. reuteri* к SRP не только улучшило клинические пародонтологические параметры (PPD и BOP), но значительно снизило количество патогенных бактерий и увеличило количество полезных бактерий по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β на 37% и TNF- α на 42%. *L. reuteri* повышает эффективность эрадикации *H. pylori*, ингибирует рост патогенных микроорганизмов в кишечнике [49, 61].

***Lactobacillus plantarum* Lp05** широко используется для поддержания здоровья кишечника и укрепления иммунитета [62], входит в состав синбиотических комплексов для борьбы с дисбиотическими нарушениями, включая антибиотик-ассоциированную диарею, и разрешен к применению для детей с первого месяца жизни [63].

Обзоры китайских [62] и итальянских [64] стоматологов указывают на потенциал *L. plantarum* Lp05 как по отдельности, так и в комбинации для профилактики и улучшения клинических результатов лечения пародонтита и кариеса. *L. plantarum* Lp05 обладает высокой устойчивостью к кислой среде желудка, эффективно модулирует микробиом ЖКТ, снижает воспаление и окислительный стресс, а также подавляет *H. pylori* [65, 66].

***Lactobacillus paracasei* LC 86** в проведенных исследованиях демонстрирует противовоспалительные свойства, эффективно снижает количество патогенных микробов, связанных с хроническим пародонтитом, модулирует кишечную микробиоту и повышает антиоксидантную способность печени [67]. Кроме того, *L. paracasei* LC 86 эффективно смягчает возрастные изменения, улучшая мышечную силу и когнитивные функции [68]. Полногеномное секвенирование подтвердило отсутствие *L. paracasei* LC 86 генов патогенности, вирулентности и опасной антибиотикорезистентности [69].

Исследования штамма ***Lactobacillus acidophilus* LA85** подтверждают его высокую эффективность в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи (AAD) и нормализации консистенции стула [63, 70]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность *L. acidophilus* LA85 в профилактике диарей, связанной с приемом амоксициллина [70]. В экспериментальном исследовании [71] продемонстрировано, что *L. acidophilus* LA85 может облегчать течение язвенного колита, индуцированного декстрансульфатом натрия у мышей, посредством регуляции воспалительных цитокинов, защиты кишечного барьера и регуляции специфической кишечной микробиоты. *L. acidophilus* LA85 тормозит развитие экспериментальной диабетической сенсорной нейропатии, восстанавливая окислительно-восстановительный гомеостаз в спинном мозге [72].

***Lactobacillus brevis* LB01** является наиболее эффективным пробиотическим штаммом из протестированных для производства гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), вырабатывая ее высокие уровни при ферментации с добавлением глутамата натрия [73]. Этот штамм обладает антиоксидантным потенциалом и способствует улучшению иммунной функции [74].

Lactobacillus salivarius LS97 применяется для лечения хронического пародонтита и снижения риска развития кариеса. В РКИ китайских стоматологов после приема пациентами с хроническим пародонтитом жевательных таблеток (5×10^9 КОЕ/таблетка), содержащих пробиотики *L. salivarius* LS97, *L. paracasei* LC86 и *L. acidophilus* LA85, отмечено эффективное снижение количества патогенных микробов, связанных с хроническим пародонтитом [67]. В другом исследовании использовалась зубная паста (3×10^{10} КОЕ *L. salivarius* LS97, *L. paracasei* LC86 и *L. acidophilus* LA85). Китайскими стоматологами отмечено повышение уровня IgA в слюне и уровня альфа-разнообразия слюнной микробиоты [75].

Исследования *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BLa80 (штамм, выделенный из грудного молока) подтверждают его высокую эффективность для здоровья желудочно-кишечного тракта, включая лечение хронических запоров и диареи у детей. Пробиотический штамм BLa80 способствует выработке короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и улучшает состав микробиома кишечника, обладая при этом иммуностимулирующими свойствами [76, 77]. BLa80 эффективно увеличивает численность полезных бактерий в кишечнике [78]. Применение штамма BLa80 в дозе 5×10^9 КОЕ/день привело к сокращению продолжительности диареи и изменениям в составе кишечного микробиома и функциях генов [79]. Использование BLa80 в мальтодекстрине в течение 12 недель улучшает работу кишечника у пациентов с хроническим запором [80]. Описана способность BLa80 улучшать качество сна за счет модуляции кишечной микробиоты и синтеза ГАМК [81]. Добавление BLa80 может улучшить гликемический контроль и модулировать кишечную микробиоту у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [82].

В экспериментальном исследовании показана способность BLa80 ускорять перистальтику кишечника, поддерживать влажность фекалий, предотвращать нарушение кишечного барьера, увеличивать выработку КЦЖК, предотвращать дисбиоз кишечной микробиоты и запоры у мышей [83]. В другом экспериментальном исследовании [84] применение BLa80 также снизило концентрацию в сыворотке крови провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина (IL) 6 и IL-17 у мышей. Секвенирование гена 16S рРНК показало, что BLa80 увеличивает разнообразие кишечной микробиоты у мышей и модулирует дисбаланс кишечной микробиоты, связанный с язвенным колитом. BLa80 снижает воспаление кишечника и изменяет кишечную микробиоту, это подразумевает, что BLa80 является перспективным пробиотическим штаммом с потенциальной терапевтической функцией при язвенном колите [84].

Безопасность штамма BLa80 продемонстрирована в исследованиях с использованием комбинации методов *in vitro* и *in vivo*, а также геномного анализа [85, 86]. Применение BLa80 способствует сохранению состава кишечной микробиоты у лиц с привычкой к употреблению алкоголя, в частности, увеличив численность полезных родов бактерий, таких как *Blautia*, *Faecalibacterium* и *Subdoligranulum* [87]. Многоштаммовые пробиотики эффективно модулируют ось «кишечник–печень», изменяя микробиоту кишечника

и метаболические сети, тем самым повышая терапевтическую эффективность традиционных гепатопротекторных препаратов при алкогольной болезни печени (АБП). В китайском исследовании продемонстрирована адьювантная эффективность многоштаммовой пробиотической формулы (содержащей BLa80) в сочетании с полиеновым фосфатидилхолином (Essentale®) в улучшении функции печени и метаболических показателей у пациентов с АБП [88].

Исследования штамма *Bifidobacterium breve* BBr60 (BBr60) подтверждают его эффективность в модуляции обмена веществ, снижении массы тела и улучшении метаболических показателей у людей с избыточным весом. Лечение BBr60 улучшило двигательную активность кишечника, уменьшило дисбиоз микробиоты и увеличило количество КЦЖК в кишечнике [89]. В ряде РКИ продемонстрировано позитивное влияние BBr60 на индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы, липидный профиль и функциональные пробы печени посредством воздействия на ключевые кишечные бактерии, влияющие на метаболиты, связанные с биосинтезом валина, лейцина и изолейцина, метаболизмом глицина, серина и треонина, а также метаболизмом аланина, аспартата и глутамата [90]. Применение BBr60 нормализует метаболические нарушения, связанные с ожирением, воздействуя на ось «микробиота–КЦЖК–IL-27/GLP-1 (интерлейкин-27/глюкагоноподобный пептид-1)», что снижает выраженность хронического вялотекущего воспаления (ингибирует провоспалительный фактор IL-1 β и активирует противовоспалительный сигнал IL-27) [91, 92]. Значимые ассоциации уровней АСТ с ключевыми сывороточными метаболитами в путях метаболизма холестерина дополнительно указывают на потенциал BBr60 в улучшении функции печени и общего метаболического здоровья у людей с избыточным весом или ожирением [93].

Рассмотренные свойства пробиотических штаммов БАД «Орал Баланс» позволяют не только предполагать потенциальный позитивный эффект на микробиоту полости рта и кишечника по оси «рот–кишечник», но оказывают гепатопротективный эффект (*L. paracasei* LC86, BLa80 и BBr60), воздействуя на факторы риска развития НАЖБП и, таким образом, формируя ось «рот–кишечник–печень».

Следует отметить антихеликобактерную активность пробиотических штаммов *L. plantarum* Lp05 и *L. reuteri* LR08. В обзоре международной группы ученых [94] отмечается, что полость рта может играть роль резервуара *H. pylori*. В полости рта *H. pylori* может вызывать дисбаланс микробиома и ремоделирование экосистемы полости рта. Пародонтологическое лечение может снизить распространенность оральной бактерии *H. pylori* и улучшить скорость и успешность эрадикации желудочной *H. pylori* [95, 96]. В недавнем метаанализе китайских гастроэнтерологов отмечено, что добавление пародонтальной терапии к эрадикационной терапии *H. pylori* превосходит использование только эрадикационной терапии *H. pylori* [97].

Эффективность пробиотических штаммов повышается при их совместном применении с пребиотиками [19, 20]. Наряду с пробиотическими штаммами в состав БАД «Орал Баланс» входят пребиотики инулин, фруктоолигосахариды и изомальтоолигосахарид.

Инулин – сложный углевод, не переваривается в организме человека, но расщепляется бактериями в кишечнике и поэтому позитивно влияет на состояние микробиоты [98]. Включение пребиотика благоприятно влияет на состав, количество и активность лактобактерий и бифидобактерий, способствует нормализации стула [99, 100]. Кроме того, в процессе метаболизма из инулина в кишечнике образуются КЦЖК, улучшающие защитную функцию кишечника и иммунный ответ организма [101]. Инулин в ротовой полости действует как пребиотик, способствуя росту полезной микрофлоры, подавляя патогенные бактерии и улучшая местный иммунитет [102].

Фруктоолигосахариды (ФОС) – это пребиотические пищевые волокна, которые не перевариваются в верхних отделах ЖКТ, питают полезную микрофлору (особенно бифидобактерии) в толстом кишечнике. Они улучшают пищеварение, способствуют нормализации стула, уменьшают воспалительные процессы в кишечнике, укрепляют иммунитет (иммуномодулирующий эффект), способствуют усвоению минералов (кальция, магния) [103]. ФОС снижают холестерин, не приводят к повышению уровня глюкозы в сыворотке крови и не стимулируют секрецию инсулина [104]. Изомальтоолигосахарид (ИМО) в БАД «Орал Баланс» используется для вкусовых свойств, однако известно, что ИМО, полученный из крахмала, потенциально может использоваться в качестве пребиотика [105].

В состав БАД «Орал Баланс» входят полифенолы с местным антисептическим эффектом: порошок плодов клюквы и порошок плодов красного винограда.

Порошок плодов клюквы оказывает положительное влияние на полость рта благодаря высокому содержанию полифенолов (проантоцианидинов и флаван-3-олов), которые обладают иммуномодулирующим эффектом и предотвращают прилипание бактерий *Streptococcus mutans* к зубам и деснам. Это препятствует образованию зубного налета, снижает риск кариеса, воспаления десен (гингивита, пародонтита) и освежает дыхание [106]. Полифенолы обладают антимикробным, противовоспалительным действием [107] и снижают потерю остеокластов и альвеолярной кости в экспериментальных моделях пародонтита на животных [107, 108]. Компоненты клюквы могут регулировать воспалительные реакции фибробластов при агрессивном пародонтите, подавляя выработку IL-6, IL-8 и простагландина E фибробластами десны, активированными липополисахаридом *A. actinomycetemcomitans* [109].

Полифенолы клюквы препятствуют различным видам активности (включая образование биопленки и адгезию) *P. gingivalis*, основного этиологического агента хронического пародонтита [110, 111]. В обзоре бразильских стоматологов [112] отмечено, что применение экстракта клюквы при пародонтите в 8 исследованиях, включенных в обзор, продемонстрировало эффективную ингибицию образования биопленки *P. gingivalis* и *F. nucleatum*. Полифенолы клюквы ослабляют факторы вирулентности *P. gingivalis* [113], в частности, снижают активность гингипаинов *P. gingivalis* [114, 115].

В целом соединения, полученные из клюквы, как отмечено в недавнем обзоре бразильских стоматологов [116], были общепризнаны нетоксичными и демонстрируют

иммуномодулирующее действие на организм хозяина, противодействуя воспалительным и деструктивным реакциям и механизмам.

Порошок плодов красного винограда оказывает многогранное воздействие на ротовую полость благодаря высокому содержанию полифенолов и антиоксидантов (ресвератрол, танины). Он снижает активность кариесогенных бактерий *Streptococcus mutans*, оказывает противовоспалительный эффект и предотвращает развитие патологии десен [107]. В обзоре португальских стоматологов [107] отмечено, что экстракт виноградных косточек (GSE), состоящий из проантоцианидинов, показал антиоксидантную активность против основных пародонтальных бактерий. Процент удаления бактерий при использовании GSE составил около 96,97% [107]. Ресвератрол подавляет рост бактерий, участвующих в образовании зубного налета и биопленки, предотвращая их накопление на поверхности зуба [117]. В экспериментальном исследовании турецких стоматологов [118] системное введение ресвератрола значительно снизило потерю альвеолярной кости ($440,87 \pm 142,24$ мкм) по сравнению с группой плацебо ($897,06 \pm 383,59$ мкм) ($p < 0,001$). Активность каталазы и глутатионпероксидазы также была значительно выше в группе, получавшей ресвератрол ($p < 0,001$). Эффективность ресвератрола в снижении потери альвеолярной кости при экспериментальном пародонтите обусловлена его антиоксидантными свойствами. Ежедневный прием порошка из плодов красного винограда в течение 12 недель влияет на функцию эндотелия, диастолическое артериальное давление и окислительный стресс без каких-либо побочных эффектов [119].

Последним компонентом БАД «Орал Баланс» является цинка глюканат. Цинк (Zn) в полости рта действует как мощное антибактериальное, противовоспалительное и антиоксидантное средство. Он входит в состав паст и ополаскивателей, эффективно снижая образование зубного налета, камня и галитоза, а также способствует укреплению десен и регенерации тканей, участвуя в синтезе коллагена [120]. В организме Zn играет центральную роль в иммунной системе, а пациенты с дефицитом Zn имеют повышенную восприимчивость к различным патогенам [121]. Уровень Zn снижен у больных пародонтитом [120, 121]. Дефицит Zn в десне вызывает повышение проницаемости эпителия десны для бактерий [122]. Антибактериальная активность является наиболее изученным свойством Zn, но необходимы дальнейшие исследования для разработки адьювантной терапии Zn у пациентов с заболеваниями полости рта [123].

Многокомпонентный состав БАД «Орал Баланс» позволяет предполагать не только позитивное влияние на микробиом полости рта и стоматологические заболевания, но и на микробиоту верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, что позволяет рассматривать его в качестве средства для профилактики и лечения инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В соответствии с инструкцией БАД «Орал Баланс» назначается взрослым по 1 таблетке 3 раза в день после еды, рассасывая до полного растворения. Длительность приема до 6–12 недель.

Заключение

Рассмотренные в обзоре состав и терапевтические возможности компонентов двух дентабиотиков «Фаринго Про» и «Орал Баланс» российской компании «БиоМэдджик» предполагают наличие у них профилактического и лечебного потенциала при патологии пародонта и сопутствующих заболеваний кишечника (ВЗК) и печени (НАЖБП) по оси «рот–кишечник–печень». Возможное позитивное влияние «Фаринго Про» и «Орал Баланс» на микробиоту верхних дыхательных путей и ЛОР-органов позволяет рассматривать их в качестве дентаоробиотиков – пробиотиков для коррекции нарушений микробиоценоза и поддержания нормальной микрофлоры полости рта, верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.

Список литературы / References

- Williams R. C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology* 2000. 2000; 23: 9–12. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.230101.x>
- Pai SI, Matheus HR, Guastaldi FPS. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev*. 2023 Apr; 4 (4): e166–e175. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00021-1)
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023; 30 (9–10): 40–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Pharmateka*. 2023; 30 (9–10): 40–51. [In Russ.]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023; 4 (6): 62–68. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 62–68. [In Russ.]. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>
- Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2
- Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults. 2022. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. [In Russ.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Сахарный диабет и заболевания пародонта: вместе или параллельно? *Фарматека*. 2024; 31 (6): 16–22. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.16-22>
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Diabetes mellitus and periodontal diseases: together or in parallel? *Pharmateka*. 2024; 31 (6): 16–22. [In Russ.]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.16-22>
- Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Leone L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Mar; 137: 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001>
- Лазебник Л.Б., Дехнич Н.Н., Ситкин С.И., Атрushевич В.Г., Авалуева Е.Б. и др. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (12): 49–145. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145>
- Lazebnik L.B., Dekhnic N.N., Sitkin S.I., Atrushевич V.G., Avalueva E.B. et al. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; (12): 49–145. [In Russ.]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145>
- Furusho H., Miyauchi M., Hyogo H., Inubushi T., Ao M., Ouhara K., Hisatune J., Kurihara H., Sugai M., Hayes C.N., Nakahara T., Aikata H., Takahashi S., Chayama K., Takata T. Dental infection of Porphyromonas gingivalis exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J. Gastroenterol*. 2013; 48: 1259–1270. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0738-1>
- Altay U, Gurgan CA, Agbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J. Periodontol*. 2013; 84: 13–23. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110646>
- Piconi S, Trabattini D, Luraghi C, Perilli E, Borelli M, Pacei M, Rizzardini G, Lattuada A, Bray DH, Catalano M, Sparaco A, Clerici M. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J*. 2009 Apr; 23 (4): 1196–204. <https://doi.org/10.1096/fj.08-119578>
- Kim JY, Park YM, Lee GN, Song HC, Ahn YB, Han K, Ko SH. Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2021; 16: e0243686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243686>
- Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hakamura K, Ono M, Murata S, Tohndai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 16. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-16>
- Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, Sato S, Kobayashi T, Kurihashi T, Morozumi T, Iwasaki T, Takahashi S, Hatanaka K, Hamada N, Kodama T, Higashihashi T, Taguri M, Yoneda M, Usuda H, Wada K, Nakajima A, Minabe M. Periodontal Treatment and Usual Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022; 13: e00520. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000520>
- Newman KL, Kamada N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. *Trends Mol Med*. 2022 Dec; 28 (12): 1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.006>
- Koutschourov V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Sihanidou S, Roma-Giannikou E, Tsami A. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug; 21 (8): 1839–46. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000452>
- Lorenzo-Pouso AI, Castelo-Baz P, Rodríguez-Zorrilla S, Pérez-Sayán M, Vega P. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2021 Jul; 79 (5): 344–353. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1859132>
- Baima G, Muwalla M, Testa G, Mazza F, Bebars A, Perotto S, Vernerio M, Massano A, Romano F, Ribaldone DG, Aimeffi M. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *J Periodontol*. 2023 Mar; 94 (3): 313–322. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0322>
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Горелов А.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных или функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (2): 65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31 (2): 65–91. [In Russ.]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>
- Трухан Д.И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков. *Медицинский совет*. 2022; 16 (7): 132–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
- Trukhan D.I. Disorders of intestinal microbiocenosis: expanding the application of probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; 16 (7): 132–143. [In Russ.]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143>
- Baddouri L, Hannig M. Probiotics as an adjunctive therapy in periodontitis treatment: reality or illusion – a clinical perspective. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024 Dec 16; 10 (1): 148. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00614-5>
- O'Donnell R, Holliday R, Jakubovics N, Benfield E. Methods used to deliver adjunctive probiotic treatment during the non-surgical management of periodontitis: A scoping review. *J Dent*. 2025 Apr; 155: 105623. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105623>
- Salah AN, Doghish YA, Abbass SO, Mansour RM, Sayed GA, Elshami NH, Mageed SSA, Mohammed OA, Abulsoud AI, Zaki MB, Mosalam EM, Elrebehy MA, Alfarsi K, Doghish AS. Microbiota-based therapies in oral health and disorders. *Folia Microbiol (Praha)*. 2025 Dec; 70 (6): 1217–1240. <https://doi.org/10.1007/s12223-025-01324-x>
- Matsubara VH, Bandara HM, Ishikawa KH, Mayer MP, Samaranyake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Jul; 14 (7): 643–55. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1194198>
- Sharma H, Ruikar M, Verma S. Probiotic Supplementation for Periodontal Diseases – An Umbrella Review. *Indian J Dent Res*. 2024 Nov 28. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_905_23. Online ahead of print.
- Puzhankara L, Banerjee A, Chopra A, Venkitchachalam R, Kedlaya MN. Effectiveness of probiotics compared to antibiotics to treat periodontal disease: Systematic review. *Oral Dis*. 2024 Jul; 30 (5): 2820–2837. <https://doi.org/10.1111/odi.14781>
- Hu D, Zhong T, Dai Q. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Dent Pract*. 2021 Jun; 21 (2): 101547. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101547>
- Yu X, Devine DA, Vernon JJ. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics. *J Oral Microbiol*. 2024 Jan 31; 16 (1): 2307416. <https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2307416>
- Bustamante M, Oomah BD, Mosi-Roa Y, Rubilar M, Burgos-Díaz C. Probiotics as an Adjunct Therapy for the Treatment of Halitosis, Dental Caries and Periodontitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020 Jun; 12 (2): 325–334. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-9521-4>
- Mishra S, Rath S, Mohanty N. Probiotics: A complete oral healthcare package. *J Integr Med*. 2020 Nov; 18 (6): 462–469. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.08.005>
- Horz H.P., Meinelt A., Houben B., Conrad G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral. Microbiol. Immunol*. 2007; 22 (2): 126–130. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x>
- Di Piero F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streithberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Mar; 13 (3): 339–43. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758711>
- Burton JP, Cowley S, Simon RR, McKinney J, Wescombe PA, Tagg JR. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol*. 2011 Sep; 49 (9): 2356–64. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.038>
- Di Piero F, Rizzo P, Poggi E, Tirmittilli A, Bollofi S, Bruno M, Caneva E, Campus R, Giannattasio A. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr*. 2018 Jun; 70 (3): 240–245. <https://doi.org/10.23736/s0026-4946.18.05182>
- Štašković A, Sodorová M, Nemcová R, Kačirová J, Madar M. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of the Probiotic Strain *Streptococcus salivarius* K12 against Oral Potential Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 29; 10 (7): 793. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070793>
- MacDonald KW, Chanyi RM, Macklaim JM, Cadieux PA, Reid G, Burton JP. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC Oral Health*. 2021 May 7; 21 (1): 245. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01606-z>
- Yoo HJ, Jwa SK, Kim DH, Ji YJ. Inhibitory effect of *Streptococcus salivarius* K12 and M18 on halitosis in vitro. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Apr; 6 (2): 207–214. <https://doi.org/10.1002/cre2.269>
- Park JA, Lee GR, Lee JY, Jin BH. Oral Probiotics, *Streptococcus salivarius* K12 and M18, Suppress the Release of Volatile Sulfur Compounds and a Virulent Protease from Oral Bacteria: An In-Vitro Study. *Oral Health Prev Dent*. 2023 Aug 29; 21: 259–270. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b4328987>

39. Babina K, Salikhova D, Polyakova M, Svirich O, Samoylikov R, Ahmad El-Abed S, Zaytsev A, Novozhilova N. The Effect of Oral Probiotics (*Streptococcus Salivarius* K12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2022 Mar 7; 14 (5): 1124. <https://doi.org/10.3390/nu14051124>
40. Zupancic K, Krkic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017 Jun; 9 (2): 102–110. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9261-2>
41. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 349–357. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201755>
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LY. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 349–357. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201755>
42. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012 Dec; 7 (12): 1355–71. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.113>
43. Di Piero F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med*. 2020 Jun; 111 (3): 281–283. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06570-2>
44. Di Piero F, Colombo M. The administration of *S. salivarius* K12 to children may reduce the rate of SARS-CoV-2 infection. *Minerva Med*. 2021 Aug; 112 (4): 514–516. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07487-5>
45. Sarlin S, Tejesvi MV, Turunen J, Vänni P, Pokka T, Renko M, Tapiainen T. Impact of *Streptococcus salivarius* K12 on Nasopharyngeal and Saliva Microbiome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1; 40 (5): 394–402. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003016>
46. Laky B, Bruckmann C, Blumenschein J, Durstberger G, Harthorn H. Effect of a multivitamin supplement as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2024 Feb; 95 (2): 101–113. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0115>
47. Ivanova I, Miteva V, Stefanova Ts, Pantev A, Budakov I, Danova S, Moncheva P, Nikolova I, Douseth K, Boyaval P. Characterization of a bacteriocin produced by *Streptococcus thermophilus* B1. *Int J Food Microbiol*. 1998 Jul 21; 42 (3): 147–58. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(98\)00067-1](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(98)00067-1)
48. Wang Y, Zhao H, Zhang H, Hou B, Hung W, He J, Liang C, Li B, Man C, Jiang Y, Zhang Y, Guo L. Metabolic and Transcriptomic-Based Characterization of *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* Snew Fermentation in Milk. *Foods*. 2025 Feb 6; 14 (3): 530. <https://doi.org/10.3390/foods14030530>
49. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности *Lactobacillus rhamnosus* GG. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. *Consilium Medicum*. 2018; 2: 39–44. <https://doi.org/10.26442/26583739.2018.2.180103>
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. Correction of infringements of intestinal microbiocenosis in the aspect of prevention of respiratory infections of respiratory tract: opportunities of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2018; 2: 39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/26583739.2018.2.180103>
50. Naureen Z, Medori MC, Dhull K, Donato K, Connelly ST, Bellinato F, Gisondi P, Bertelli M. Polyphenols and *Lactobacillus reuteri* in oral health. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17; 63 (2 Suppl 3): E246–E254. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S.3.2767>
51. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol*. 2018 Apr 19; 9: 757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>
52. Yu Z, Chen J, Liu Y, Meng Q, Liu H, Yao Q, Song W, Ren X, Chen X. The role of potential probiotic strains *Lactobacillus reuteri* in various intestinal diseases: New roles for an old player. *Front Microbiol*. 2023 Dec 14; 10:1095555. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1095555>
53. Martín-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Jun; 43 (6): 520–30. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12545>
54. Ikram S, Hassan N, Baig S, Borges KJJ, Raffat MA, Akram Z. Effect of local probiotic (*Lactobacillus reuteri*) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2019 May; 10(2): e12393. <https://doi.org/10.1111/jicd.12393>
55. Song D, Liu XR. Role of probiotics containing *Lactobacillus reuteri* in adjunct to scaling and root planning for management of patients with chronic periodontitis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr 24; 24 (8): 4495–4505. https://doi.org/10.26355/eurev_202004_21032
56. Vanditha D, BYRR, Chava VK, Biradavolu S, Nagarankanti S, Gunupati S. Modulatory Effect of Probiotic Fiber (*Lactobacillus reuteri*) in Residual Periodontal Pockets: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cureus*. 2025 Jan 14; 17 (1): e77413. <https://doi.org/10.7759/cureus.77413>
57. Teughels W, Durukan A, Ozelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2013 Nov; 40 (11): 1025–35. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12155>
58. Salinas-Azuceno C, Martínez-Hernández M, Maldonado-Noriega JJ, Rodríguez-Hernández AP, Ximenez-Fyvie LA. Probiotic Monotherapy with *Lactobacillus reuteri* (Prodentis) as a Coadjutant to Reduce Subgingival Dysbiosis in a Patient with Periodontitis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 26; 19 (13): 7835. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137835>
59. Wahba N, Sharaf D, Wagdy M, El-Motayam A, Naji B. The potential bactericidal effect of oral probiotics on extrinsic black stain-associated bacteria in children: An in-vitro and in-vivo study. *J Dent Sci*. 2025 Oct; 20 (4): 2315–2321. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2025.04.032>
60. Sachelarie L, Scroboia I, Romanul I, Iurcov R, Potra Cicalau GI, Todor L. Probiotic Therapy as an Adjunct in the Treatment of Periodontal Disease: An Innovative Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jan 14; 61 (1): 126. <https://doi.org/10.3390/medicina61010126>
61. Голошубина В.В., Трухан Д.И., Багешева Н.В. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики. *РМЖ*. 2020; 12: 17–22. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44807053>
- Goloshubina V.V., Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention. *RMJ*. 2020; 12: 17–22. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44807053>
62. Huang X, Bao J, Yang M, Li Y, Zhai Y. The role of *Lactobacillus plantarum* in oral health: a review of current studies. *J Oral Microbiol*. 2024 Oct 22; 16 (1): 2411815. <https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2411815>
63. Трухан Д.И., Гудилин В.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения синбиотиков. *Фарматека*. 2023; 30 (14): 32–39. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.14.32-39>
- Trukhan D.I., Gudilin V.A. Antibiotic-associated diarrhea: possibilities of using synbiotics. *Pharmateca*. 2023; 30 (14): 32–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.14.32-39>
64. D'Agostino S, Valentini G, Iarussi F, Dolci M. Effect of Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus plantarum* on Caries and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2024 Apr 10; 12 (4): 102. <https://doi.org/10.3390/dj12040102>
65. Dong Y, Han M, Qi Y, Wu Y, Zhou Z, Jiang D, Gai Z. Enhancement of host defense against *Helicobacter pylori* infection through modulation of the gastrointestinal microenvironment by *Lactiplantibacillus plantarum* Lp05. *Front Immunol*. 2025 Jan 17; 15: 1469885. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1469885>
66. Fan Y, Dong Y, Gai Z, Zhang Y, Han M. *Lactiplantibacillus plantarum* Lp05 protects against ethanol-induced liver injury in zebrafish through metabolic and microbiota modulation. *Sci Rep*. 2025 Jul 2; 15 (1): 22584. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07111-5>
67. Wang L, Wang R, He Q, Hu Q, Yang J, Tang X. Assessment of the Effectiveness of Probiotics-assisted Physical Interventions in the Management of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Dec; 17 (6): 4215–4223. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10369-2>
68. Cai Y, Dong Y, Han M, Jin M, Liu H, Gai Z, Zou K. *Lactocaseibacillus paracasei* LC86 mitigates age-related muscle wasting and cognitive impairment in SAMP8 mice through gut microbiota modulation and the regulation of serum inflammatory factors. *Front Nutr*. 2024 May 30; 11: 1390433. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1390433>
69. Chen T, Zhao Y, Fan Y, Dong Y, Gai Z. Genome sequence and evaluation of safety and probiotic potential of *Lactocaseibacillus paracasei* LC86 and *Lactocaseibacillus casei* LC89. *Front Microbiol*. 2025 Jan 27; 15: 1501502. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1501502>
70. Zhu J, Sun Y, Dong Y, Zhao Y, Gai Z, Fang S. Efficacy and Safety of *Lactobacillus acidophilus* LA85 in Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Food Sci Nutr*. 2025 Jun 20; 13 (6): e70490. <https://doi.org/10.1002/ftn3.70490>
71. Han M, Liao W, Dong Y, Fei T, Gai Z. Sustained ameliorative effect of *Lactobacillus acidophilus* LA85 on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *J Food Sci*. 2023 Sep; 88 (9): 3893–3904. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16723>
72. Viana MDM, Silva Santos S, Bastos de Souza M, Oprezka LCF, Leite Lopes D, Pereira Soares MB, Villarreal CF. *Lactobacillus acidophilus* LA85 reverses experimental diabetic sensory neuropathy by restoring redox homeostasis in the spinal cord. *Benef Microbes*. 2025 Mar 28; 16 (5): 557–571. <https://doi.org/10.1163/18762891-bja00069>
73. Montegudo-Mera A, Fanli V, Rodriguez-Sobstel C, Gibson G, Wijesekera A, Karatzas KA, Chakrabarti B. Gamma aminobutyric acid production by commercially available probiotic strains. *J Appl Microbiol*. 2023 Feb 16; 134 (2): lxac066. <https://doi.org/10.1093/jambio/lxac066>
74. Guo X, Guo A, Li E. Biotransformation of two citrus flavanones by lactic acid bacteria in chemical defined medium. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2021 Feb; 44 (2): 235–246. <https://doi.org/10.1007/s00449-020-02437-y>
75. Rui W, Zhong S, Li X, Tang X, Wang L, Yang J. Evaluating the Role of Postbiotics in the Modulation of Human Oral Microbiota: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Oct; 17 (5): 2942–2952. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10238-y>
76. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. 222 с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
- Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Intestinal diseases. Clinic, diagnostics, and treatment*. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. 222 p. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
77. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания кишечника в терапевтической практике. Клиника, диагностика и принципы лечения: учебное пособие. Новокузнецк: ИП Петровский К.В. (Издатель), 2025. 296 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=82802758>
- Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Bowel diseases in therapeutic practice. Clinical presentation, diagnostics, and treatment principles. Study guide*. Novokuznetsk: IP Petrovsky K.V. (Isograph), 2025. 296 p. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=82802758>
78. Han R, Gao C, Yan P, Tian Y, Yu Y, Li H, Li S, Wang Y. Effect of intervention with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 on the composition of the gut microbiota of healthy volunteers: a placebo-controlled randomized trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2025 Nov 1; 77 (3): 288–295. <https://doi.org/10.3164/jcbn.25-99>
79. Chen K, Jin S, Ma Y, Cai L, Xu P, Nie Y, Luo L, Yu Q, Shen Y, Zhou Z, Liu C. Adjudicative efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 in treating acute diarrhea in children: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr*. 2024 Jun; 78 (6): 501–508. <https://doi.org/10.1038/s41430-024-01428-6>
80. Salo E, Roche D, Gomez-Martinez VB, Cruz-Domenech JM, Garcia-Mora LG, Gabernet-Castello C, Freixenet N. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 regulates the intestinal habit in adults with chronic constipation: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2024 Sep 5; 15 (6): 679–688. <https://doi.org/10.1163/18762891-bja00038>
81. Liu Y, Chen Y, Zhang Q, Zhang Y, Xu F. A double blinded randomized placebo trial of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 on sleep quality and gut microbiota in healthy adults. *Sci Rep*. 2025 Apr 1; 15 (1): 11095. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95208-2>
82. Zhao C, Lu X, Deng X, Xia W, Sun T, Huo D, Shi L. The effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 on glycemic control and gut microbiota in patients with T2DM: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2025 Dec; 39 (12): 109195. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109195>
83. Zhang Z, Li J, Wan Z, Fang S, Zhao Y, Li Q, Zhang M. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 alleviates constipation in mice through modulating the stem cell factor (SCF)/c-Kit pathway and the gut microbiota. *Food Funct*. 2025 Mar 17; 16 (6): 2347–2362. <https://doi.org/10.1039/d4fo06350c>
84. Dong Y, Liao W, Tang J, Fei T, Gai Z, Han M. *Bifidobacterium BLa80* mitigates colitis by altering gut microbiota and alleviating inflammation. *AMB Express*. 2022 Jun 7; 12 (1): 67. <https://doi.org/10.1186/s13568-022-01411-z>
85. Gu J, Song K, Fan Y, Dong Y, Qian L, Gai Z. Safety evaluation of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 under in vitro, and in vivo conditions. *Microb Pathog*. 2024 Sep; 194: 106809. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106809>
86. Niu Q, Wang W, Liang Y, Fang S, Wan L, Yang G. Efficacy and Safety of a Probiotic Mixture Containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* LR005 in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Mol Nutr Food Res*. 2025 Nov; 69 (2): e70234. <https://doi.org/10.1002/mnfr.70234>
87. Liu Y, Wang J, Gao Y, Wang Z, Zhu C, Xu F, Chen Y. Impact of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLa80 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* LR005 supplementation on the gut microbiota and metabolic health of alcohol-consuming individuals: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 2025 Jun 16; 17 (1): 11–27. <https://doi.org/10.1163/18762891-bja00083>
88. Feng J, Wu J, Zhang M, Chen W, Zhao J, Lv Y, Lai R, Fang S, Li Y. Multi-Strain Probiotics Alleviate Alcoholic Liver Disease Via Microbiota-Metabolism Axis: A Randomized Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Nov 3. <https://doi.org/10.1007/s12602-025-10818-6>. Online ahead of print.

89. An PP, Liang XY, Yao XY, Liao ZH, Tang YC, Cao N, Wang Z, Wang W, Ni HY, Tang CX, Chen J. Bifidobacterium breve BBr60 Enhances SCFA Levels and Restores NLRP3/NLRP6 Balance in the Gut to Improve Motor Deficits in PD Mice. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Jun 6. <https://doi.org/10.1007/s12602-025-10576-5>. Online ahead of print.
90. Bai Z, Wu Y, Gao D, Dong Y, Pan Y, Gu S. Gut Microbiome and Metabolome Alterations in Overweight or Obese Adult Population after Weight-Loss Bifidobacterium breve BBr60 Intervention: A Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 10; 25 (20): 10871. <https://doi.org/10.3390/ijms252010871>
91. Gao D, Dong Y, Jia Z, Bian C, Zhu J, Wu Y, Fang S, Gu S. Bifidobacterium Breve BBr60 Improves Obesity Via the Gut Microbiota-Short-Chain Fatty Acid-IL-27/GLP-1 Axis: Evidence from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Dec 27. <https://doi.org/10.1007/s12602-025-10885-9>. Online ahead of print.
92. Dong Y, Cai Y, Tian H, Wen J, Han M, Tan Y, Zou K. The impact of Bifidobacterium breve BBr60 (BBr60) on metabolic and gastrointestinal health in healthy adults: A combined in vitro metabolomic and randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2025 Aug; 51: 349–361. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.07.004>
93. Wu Y, Gao D, Pan Y, Dong Y, Bai Z, Gu S. Modulation of Serum Metabolic Profiles by Bifidobacterium breve BBr60 in Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Foods*. 2024 Nov 17; 13 (22): 3655. <https://doi.org/10.3390/foods13223655>
94. Costa LCMC, Carvalho MDG, Vale FF, Marques AT, Rasmussen LT, Chen T, Barros-Pinheiro M. Helicobacter pylori in oral cavity: current knowledge. *Clin Exp Med*. 2024 Sep 4; 24 (1): 209. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01474-1>
95. Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 7; 2 (2): CD009477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009477.pub2>
96. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность патологии пародонта и язвенной болезни. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (10): 6–11. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.10.00488>
97. Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Y. Comorbidity of periodontal pathology and peptic ulcer disease. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.10.00488>
97. Liu Q, Zhang Y, Qi F. Association Between Helicobacter Pylori Infection and Periodontal and Gastric Diseases: A Meta-Analysis. *Int Dent J*. 2025 Jun; 75 (3): 1510–1521. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.12.027>
98. Fernández CE, Maturana-Valenzuela C, Rojas-Castillo N, Rosier B. Potential effects of prebiotic fibers on dental caries: a systematic review. *J Sci Food Agric*. 2025 Aug 30; 105 (11): 5640–5651. <https://doi.org/10.1002/jsfa.14113>
99. Kleessen B., Sykura B., Zunft H. J., Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65 (5): 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.5.1397>
100. Kleessen B., Schwarz S., Boehm A., Fuhrmann H., Richter A., Henle T, Krueger M. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2007 Sep; 98 (3): 540–9. <https://doi.org/10.1017/S0007114507730751>
101. Mensink M. A., Frijlink H. W., van der Voort Maarschalk K., Hinrichs W. L. Inulin, a flexible oligosaccharide. II: Review of its pharmaceutical applications. *Carbohydr Polym*. 2015; 134: 418–428. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.022>
102. Ji Z, Mei J, Li Y, Wang Z, Guo Z, Miao L. Association between oral health and bowel habits: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2025 Apr 21; 25 (1): 1462. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22747-8>
103. Niness KR. Inulin and oligofructose: what are they? *J Nutr*. 1999 Jul; 129 (7 Suppl): 1402S–6S. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1402S>
104. Tandon D, Haque MM, Gote M, Jain M, Bhaduri A, Dubey AK, Mande SS. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci Rep*. 2019 Apr 2; 9 (1): 5473. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41837-3>
105. Wang Q, Li J, Tu Y, Cai J, Ren F, Zhang H. Characteristics and antioxidant activity of Maillard reaction products from β -lactoglobulin and isomaltoligosaccharide. *Front Nutr*. 2023 Oct 17; 10: 1282485. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1282485>
106. Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Kubasiewicz-Ross P, Hadzik J. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients*. 2021 Jan 15; 13 (1): 239. <https://doi.org/10.3390/nu13010239>
107. Febvey A, Silva F, Henriques B, Özcan M, Teughels W, Souza JCM. Root canal disinfection and maintenance of the remnant tooth tissues by using grape seed and cranberry extracts. *Odontology*. 2023 Jul; 111 (3): 541–553. <https://doi.org/10.1007/s10266-022-00766-w>
108. Basu A, Masek E, Ebersole JL. Dietary Polyphenols and Periodontitis-A Mini-Review of Literature. *Molecules*. 2018 Jul 20; 23 (7): 1786. <https://doi.org/10.3390/molecules23071786>
109. Bodel C, Chandad F, Grenier D. Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8, and prostaglandin E production by lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci*. 2007 Feb; 115 (1): 64–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00415.x>
110. Bonifait L, Grenier D. Cranberry polyphenols: potential benefits for dental caries and periodontal disease. *J Can Dent Assoc*. 2010; 76: a130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943032/>
111. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, Sanz M, Herrera D. New Evidence of Antibacterial Effects of Cranberry Against Periodontal Pathogens. *Foods*. 2020 Feb 24; 9 (2): 246. <https://doi.org/10.3390/foods9020246>
112. de Medeiros AKB, de Melo LA, Alves RAH, Barbosa GAS, de Lima KC, Porto Carreiro ADF. Inhibitory effect of cranberry extract on periodontopathogenic biofilm: An integrative review. *J Indian Soc Periodontol*. 2016 Sep–Oct; 20 (5): 503–508. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_302_16
113. Vaillancourt K, Ben Lagha A, Grenier D. Effects of a Berry Polyphenolic Fraction on the Pathogenic Properties of Porphyromonas gingivalis. *Front Oral Health*. 2022 Jun 16; 3: 923663. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.923663>
114. Grenier D, La VD. Proteases of Porphyromonas gingivalis as important virulence factors in periodontal disease and potential targets for plant-derived compounds: a review article. *Curr Drug Targets*. 2011 Mar 1; 12 (3): 322–31. <https://doi.org/10.2174/138945011794815310>
115. Olsen I, Potempa J. Strategies for the inhibition of gingipains for the potential treatment of periodontitis and associated systemic diseases. *J Oral Microbiol*. 2014 Aug 18; 6. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.24800>
116. Manso IS, Bauer YG, Magrin GL, da Silva IT, Cruz ACC. Exploring the Benefits of Cranberries in Dentistry: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2025 Dec 31; 14 (1): 85. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14010085>
117. Farhad SZ, Karbalaehasanefahani A, Dadgar E, Nasiri K, Hosseini NM, Valian N, Eshfahani M, Nabi Afjadi M. Promising potential effects of resveratrol on oral and dental health maintenance: a comprehensive review. *Natunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2025 Feb; 398 (2): 1367–1389. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03457-1>
118. Sezgin Y, Bilgin Cetin M, Terzi YK, Darcansoy İleri Ö, Erinaç H, Şahin Fİ, Bakırarar B, Özerkiğ İ, Bulut Ş, Alptekin NÖ. Effect of resveratrol on the antioxidant enzyme pathway and alveolar bone loss in experimental periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 2025 Dec 15; 84: 607–615. <https://doi.org/10.2340/aos.v84.44956>
119. Vaisman N, Niv E. Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Int J Food Sci Nutr*. 2015 May; 66 (3): 342–9. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.1000840>
120. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможности витаминно-минеральных комплексов в адьювантной терапии коморбидных пациентов с заболеваниями пародонта, сахарным диабетом и другими системными заболеваниями организма. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (5): 91–100. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.5.00411>
121. Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L. Yu. Possibilities of vitamin-mineral complexes in adjuvant therapy of comorbid patients with periodontal diseases, diabetes and other systemic diseases of the body. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (5): 91–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.5.00411>
121. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2015 Jun; 30 (3): 371–82. <https://doi.org/10.1177/0884533615570376>
122. Polenik P. Zinc in etiology of periodontal disease. *Med Hypotheses*. 1993 Mar; 40 (3): 182–5. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(93\)90208-8](https://doi.org/10.1016/0306-9877(93)90208-8)
123. Caruso S, Valentini C, Marinucci L, Di Pasquale F, Truppa C, Di Benedetto G, Caruso S, Pagano S. Systematic Review of Zinc's Benefits and Biological Effects on Oral Health. *Materials (Basel)*. 2024 Feb 7; 17 (4): 800. <https://doi.org/10.3390/ma17040800>

Вклад авторов. Концепция статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов; написание текста – Д.И. Трухан; обзор литературы – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова, В.В. Голошубина; анализ материала – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова, В.В. Голошубина; редактирование – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов; утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов.

Authors' contributions. Concept of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov; text development – Dmitry I. Trukhan; literature review – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova, Victoria V. Goloshubina; material analysis – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova, Victoria V. Goloshubina; editing – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov; approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov.

Статья поступила / Received 18.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 24.02.2026
Принята в печать / Accepted 24.02.2026

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., проф., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии. E-mail: afsulimov@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-3249-3425

Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, кафедра челюстно-лицевой хирургии. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4721-6605

Рожкова Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: marraj@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7695-149X

Голошубина Виктория Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: vikulka03@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1481-8842

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

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

About authors

Trukhan Dmitry I., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Sulimov Anatoly F., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Maxillofacial Surgery. E-mail: afsulimov@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-3249-3425

Trukhan Larisa Yu., PhD Med Sci, dentist at Dept of Maxillofacial Surgery. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4721-6605

Rozhkova Maria Yu., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: marraj@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7695-149X

Goloshubina Victoria V., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Disease. E-mail: vikulka03@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1481-8842

Omsk State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Рожкова М.Ю., Голошубина В.В. Профилактический и лечебный потенциал дентабиотиков при патологии пародонта и сопутствующих заболеваниях кишечника и печени. Медицинский алфавит. 2026; (5): 16–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-16-24>

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L. Yu., Rozhkova M. Yu., Goloshubina V.V. Preventive and therapeutic potential of dentabiotics in periodontal pathology and concomitant intestinal and liver diseases. *Medical alphabet*. 2026; (5): 16–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-16-24>



Редкий клинический случай атипичного течения сладж-синдрома

Р. Г. Сайфутдинов^{1,2}, Р. Р. Сайфутдинов^{1,2}, Е. В. Салихова^{1,2}, А. В. Гранкина¹, К. Ж. Газизова¹,
Э. Р. Султанова¹, З. И. Ахметзянова¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани, Республика Татарстан, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай сладж-синдрома у женщины с эпизодом кратковременной механической желтухи. Болезнь манифестировала опоясывающей болью, рвотой, однократным подъемом температуры тела, потемнением мочи и ахоличным калом. Диагноз был поставлен на основании данных о погрешности в диете, характерной клинической картины заболевания, результатах биохимического анализа крови, результатах ультразвукового исследования органов брюшной полости, при тщательном исключении иных причин опоясывающих болей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сладж-синдром, клинический случай, механическая желтуха, панкреатит, женщина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rare clinical case of atypical sludge syndrome

R. G. Saifutdinov^{1,2}, R. R. Saifutdinov^{1,2}, E. V. Saliyova^{1,2}, A. V. Grankina¹, K. Zh. Gazizova¹,
E. R. Sultanova¹, Z. I. Akhmetzyanova¹

¹ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Tatarstan Republic, Kazan, Russia

² City clinical hospital № 12, Tatarstan Republic, Kazan, Russia

SUMMARY

A clinical case of sludge-syndrome in a woman with an episode of short-term obstructive jaundice is presented. The disease was manifested itself with shingles pains, vomiting, a single rise in body temperature, darkening of urine and acolic feces. The diagnosis was made based on data on errors in the diet, the characteristic clinical picture of the disease, the results of a biochemical blood test, the results of ultrasound examination of the abdominal organs, with careful exclusion of other causes of shingles pains.

KEYWORD: sludge-syndrome, clinical case, mechanical jaundice, pancreatitis, woman.

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

Список использованных сокращений

БШ – Бристольская шкала формы кала
ВАШ – визуально аналоговая шкала
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ИМТ – индекс массы тела
ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи
СМП – скорая медицинская помощь
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений

Пациентка Л., 68 лет, госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «ГКБ № 12» 10.03.2025 с жалобами на ноющие боли в эпигастральной области монотонного характера (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до 1–2 баллов) с усилением после приема пищи. Ночные боли не беспокоят. Диспепсический синдром – отрыжка воздухом. Изжоги, тошноты нет. Аппетит сохранен. Общая слабость, быстрая утомляемость. Стул – склонность к запорам, плотной консистенции по Бристольской шкале (БШ) – 2, без патологических примесей. Похудела на 5 кг за 2 недели из-за соблюдения диеты на фоне болевого синдрома.

Анамнез болезни (Anamnesis morbi)

Считает себя заболевшей около года назад, когда без связи с чем-либо появились периодические боли (по ВАШ 3 балла) в правом подреберье и в эпигастрии, возникали ближе к ночи, проходили самостоятельно. Консультирована гастроэнтерологом, рекомендовано ультразвуковое исследование (УЗИ) (результатов на руках нет, со слов – стеатоз печени), принимала урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), висмута трикалия дицитрат и тримебутин с улучшением состояния.

С осени 2024 г. отмечает усиление периодических болей (по ВАШ 3–4 балла) в правом подреберье и эпига-

стрии, вздутие живота ближе к ночи. Принимала УДХК до 4 таблеток с улучшением состояния через 1–2 часа.

23.02.2025 после погрешности в диете (со слов пациентки – съела кусок торта) около 22:00 появилось вздутие живота, после чего присоединились жгучие опоясывающие боли (по ВАШ 9–10 баллов), рвота ночью 2 раза (остатки пищи + желчь), после рвоты боли не уменьшились, приняла УДХК 4 капсулы по 250 мг, дротаверин 4 таблетки, тримебутин 1 таблетку без улучшения состояния. Вызвала скорую медицинскую помощь (СМП), поставили дротаверин внутримышечно без улучшения состояния.

Повторный вызов СМП 24.02.2025 на фоне непроходящих болей, обнаружен подъем артериального давления (АД) 170/100 мм рт. ст. (на фоне боли и бессонной ночи), доставлена в приемно-диагностическое отделение ГАУЗ «ГКБ № 7 им. М. Н. Садыкова», введен дротаверин в/м (с улучшением состояния, боли уменьшились по ВАШ до 3–4 баллов), выполнены обследования: общий анализ крови (ОАК) (эритроциты $5,16 \times 10^{12}/л$; гемоглобин 152 г/л, лейкоциты $16,79 \times 10^9/л$), общий анализ мочи (ОАМ), рентгенография органов брюшной полости и органов грудной клетки (результатов обследования на руках нет), УЗИ органов брюшной полости (заключение: эхографические признаки диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы). Консультирована врачом-хирургом, диагноз: алиментарный гастрит. Рекомендовано: дротаверин по 1 таблетке 3 р/д, омепразол 20 мг 1 р/д, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Лечение без эффекта.

25.02.2025 появились опоясывающие боли (по ВАШ 10 баллов), рвота желчью без улучшения состояния, температура тела до $37,7^{\circ}C$, приняла дротаверин 4 таблетки без улучшения состояния.

ФГДС от 26.02.2025, заключение: рефлюкс-гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Эритематозный дуоденит. Недостаточность кардиального жома. Эндоскопически признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Цитологическое исследование от 26.02.2025, результат: Н. pylori не обнаружен. Клинический диагноз: Рефлюкс-эзофагит. Консультирована эндоскопистом, рекомендовано: алюминия фосфат, УДХК, дюспаталин, омепразол. Лечение без эффекта.

27.02.2025 отметила, что моча стала цвета крепкого чая, кал ахоличный.

04.03.2025 вызвала участкового врача на дом, который рекомендовал: пантопразол 20 мг 2 р/д, ребамипид 100 мг 3 р/д, алюминия фосфат по 1 пакету 3 р/д, УДХК 500 мг вечером, дюспаталин 200 мг при болях. Без улучшения состояния. Выдано направление на госпитализацию в ГКБ № 12 с диагнозом: синдром цитолиза. Хронический гастрит, обострение. Рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардиального жома. ГПОД. Тест на Н. pylori отрицательный.

05.03.2025 без причины боли начали уменьшаться.

06.03.2025 моча начала светлеть. Стул был последний раз 7 марта 2025 г. Полуоформленный, ахоличный, без патологических примесей.

07.03.2025 обратилась в ГАУЗ «РКИБ», диагноз: хронический гастрит, дуоденит, обострение. ГЭРБ. Синдром

цитолиза. Достоверных данных за острый вирусный гепатит нет. Антитела к вирусу гепатита А IgM (HA V IgM) не выявлены.

10.03.2025 – плановая госпитализация в ГАУЗ «ГКБ № 12» для верификации диагноза, дообследования и подбора терапии.

Анамнез жизни (Anamnesis vitae)

Пенсионерка с 58 лет, ранее работала на государственной службе. Замужем. Есть дочь 31 год, здорова. Отец умер в возрасте 64 лет от инсульта, имел хронические заболевания: гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, инсульт, анацидный гастрит. Мать умерла в возрасте 86 лет от онкологии (рак прямой кишки, рецидив рака стенки влагалища). Есть родная сестра 66 лет, здорова. Аллергический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе, полипы матки (полипэктомия от 2015 г.), простудные заболевания – не чаще 1–2 раз в год. Вредные привычки: не курит, алкоголь отрицает. В армии Российской Федерации не служила.

Объективный статус (Status praesens objectives)

Рост: 158 см, вес: 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) = $28 \text{ кг}/\text{м}^2$. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет.

Система органов дыхания: без особенностей, частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: область сердца визуально не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца нормальной звучности. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 в минуту. Пульс удовлетворительного наполнения, АД: 100/75 мм рт. ст.

Система органов пищеварения: язык обложен густым белым налетом по спинке. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по М. Г. Курлову в норме ($9 \times 8 \times 7 \text{ см}$), селезенка не увеличена.

Система органов мочевого выделения без особенностей, симптом Ф. И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Были проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования (в скобках указаны нормальные показатели клиники).

Общий анализ крови (ОАК) от 05.03.2025: лейкоциты (лей): $13,1 \times 10^9/л$ ($4,00\text{--}9,00 \times 10^9/л$), эритроциты (эр): $4,96 \times 10^{12}/л$ ($3,70\text{--}4,70 \times 10^{12}/л$), гемоглобин (Hb): 145 г/л ($120\text{--}140 \text{ г/л}$), гематокрит (HCT): 44,7 % ($36,0\text{--}52,0 \%$), среднее содержание гемоглобина (MCH): 29,2 пг ($27,0\text{--}31,0 \text{ пг}$), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC): 324,0 г/л ($346,0\text{--}354,0 \text{ г/л}$), средний объем эритроцита (MCV): 90,1 фл ($81,0\text{--}100,0 \text{ фл}$), коэффициент анизоцитоза эритроцитов (RDW-SD): 49,1 фл ($36,0\text{--}56,0 \text{ фл}$), коэффициент анизоцитоза эритроцитов (RDW-CV): 13,8 % ($11,7\text{--}14,4 \%$), тромбоциты (тр): $321 \times 10^9/л$ ($150\text{--}400 \times 10^9/л$), тромбоцитрит (PCT): 0,35 % ($0,15\text{--}0,40 \%$), средний объем

тромбоцитов (MPV): 10,8 фл (6,9–10,6 фл), ширина распределения тромбоцитов (PDW): 15,5 фл (10,0–20,0 фл), процент лимфоцитов (л%): 16,6% (19,0–37,0%), процент гранулоцитов (гр%): 72,9% (47,0–72,0%), смешанная фракция: базофилы, эозинофилы, моноциты (MID%): 10,5% (3,00–11,00%), лимфоциты (л): $2,20 \times 10^9/\text{л}$ ($0,60\text{--}3,40 \times 10^9/\text{л}$), гранулоциты (гр): $9,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1,2\text{--}6,8 \times 10^9/\text{л}$), смешанная фракция: базофилы, эозинофилы, моноциты (MID): $1,40 \times 10^9/\text{л}$ ($0,10\text{--}1,00 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ по Панченкову 2 мм/ч (2–15 мм/ч).

ОАК от 07.03.2025: лей: $13,8 \times 10^9/\text{л}$ ($4,5\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), эр: $4,33 \times 10^{12}/\text{л}$ ($3,80\text{--}5,30 \times 10^{12}/\text{л}$), Нб: 129 г/л (115–155 г/л), Нт: 37,2% (34,0–47,0%), МСН: 29,8 пг (26,0–34,0 пг), МСНС: 347,0 г/л (310,0–360,0 г/л), MCV: 85,9 фл (73,0–101,0 фл), RDW-CV: 12,9% (11,0–16,0%), PDW: 13,2 фл (9,0–17,0 фл), Тр: $287 \times 10^9/\text{л}$ ($142\text{--}424 \times 10^9/\text{л}$), PCT: 0,31% (0,17–0,35%), MPV: 10,90 фл (9,0–13,0 фл), коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR): 31,8% (13,0–43,0%), ядерные эритроциты (NRBC#): $0,05 \times 10^9/\text{л}$, ядерные эритроциты (NRBC%): 0,4000%, н: 74,6% (37,0–72,0%), л: 15,7% (20,0–50,0%), м: 8,7% (0,00–14,0%), эо: 0,6% (0,00–6,00%), б: 0,2% (0,00–1,00%), н: $10,3 \times 10^9/\text{л}$ ($1,5\text{--}7,0 \times 10^9/\text{л}$), л: $2,17 \times 10^9/\text{л}$ ($1,00\text{--}3,70 \times 10^9/\text{л}$), м: $1,20 \times 10^9/\text{л}$ ($0,00\text{--}0,70 \times 10^9/\text{л}$), эо: $0,07 \times 10^9/\text{л}$ ($0,00\text{--}0,40 \times 10^9/\text{л}$), базофилы (Б): $0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($0,00\text{--}0,10 \times 10^9/\text{л}$), IG% (незрелые гранулоциты, %): 0,30% (0,00–0,40%), IG (незрелые гранулоциты, #): $0,04 \times 10^9/\text{л}$ ($0,00\text{--}0,03 \times 10^9/\text{л}$).

ОАК от 11.03.2025: лей: $6,25 \times 10^9/\text{л}$ ($4,0\text{--}10,0 \times 10^9/\text{л}$), эр: $4,05 \times 10^{12}/\text{л}$ ($3,50\text{--}5,50 \times 10^{12}/\text{л}$), Нб: 120 г/л (110–160 г/л), Нт: 35,5% (37,0–54,0%), МСН: 29,6 пг (27–34 пг), МСНС: 339 г/л (320–360 г/л), MCV: 87,5 фл (80–100 фл), Тр: $323 \times 10^9/\text{л}$ ($180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$); Нт: 37,2% (34–47%); MPV: 10,90 фл (9–13 фл), Эо: 3,2% (0,5–5,0%), Эо: $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ($0,02\text{--}0,5 \times 10^9/\text{л}$), Л – 31,9% (20–40%), Л: $2 \times 10^9/\text{л}$ ($0,8\text{--}4,00 \times 10^9/\text{л}$), М: 7,6% (3–12%), М: $0,47 \times 10^9/\text{л}$ ($0,12\text{--}1,2 \times 10^9/\text{л}$), Н: 56,8% (50–70%), Н: $3,55 \times 10^9/\text{л}$ ($2\text{--}4 \times 10^9/\text{л}$), Б: 0,5% (0–1%), Б: $0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($0\text{--}0,1 \times 10^9/\text{л}$), IG% (незрелые гранулоциты, %): 0,3% (0–0,4%), IG# (незрелые гранулоциты, #): $0,04 \times 10^9/\text{л}$ ($0\text{--}0,03 \times 10^9/\text{л}$), цветовой показатель (ЦП): 0,88 (0,85–1,05), скорость оседания эритроцитов (СОЭ): 36 мм/час (2–15 мм/час).

Общий анализ мочи (ОАМ) от 05.03.2025: удельный вес 1020 г/л (1010,0–1030,0 г/л), цвет – темно-желтый, прозрачность – прозрачная, белок: 0 г/л (0,00–0,10 г/л), глюкоза: 0 мг/дл (0,0–2,8 мг/дл), кислотность: 5 (5,0–9,0), эритроциты (э): 0 кл/мкл (0,00–3,00 кл/мкл), нитриты: не обнаружены (0,00–0,00), кетоны: 10,0 мг/дл (0,00–0,00), уробилиноген: 0 мкмоль/л (5,00–10,00 мкмоль/л), билирубин: 0,5 мкмоль/л (0,0–0,0 мкмоль/л). Микроскопия мочи (ручная методика): лейкоциты: 1–2 в п/зр (2–5 в п/зр).

Анализ мочи от 11.03.2025: сахар отрицательно, ацетон отрицательно.

Анализ мочи по Нечипоренко от 11.03.2025: лейкоциты: 11.250 (2000), эритроциты: 0 (1000), цилиндры: 0 (–).

Биохимический анализ крови (БАК) от 05.03.2025: билирубин общий: 66,5 мкмоль/л (5,0–20,5 мкмоль/л), билирубин прямой: 47,1 мкмоль/л (1,1–5,1 мкмоль/л), билирубин не прямой: 19,4 мкмоль/л (1,7–17,1 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ): 899,7 ед/л (4,0–40,0 ед/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ): 324,1 ед/л (4,0–35,0

ед/л), мочевины: 6,3 ммоль/л (2,8–8,0 ммоль/л), креатинин: 89 мкмоль/л (44–80 мкмоль/л), глюкоза: 5,34 ммоль/л (3,90–6,40 ммоль/л), холестерин: 6,17 ммоль/л (3,30–5,20 ммоль/л), С-реактивный белок (СРБ): 91,6 мг/л (<5,0 мг/л).

БАК от 07.03.2025: HBsAg не обнаружен, Anti-HCV: АТ не обнаружены, билирубин общий: 29,9 мкмоль/л (5,0–21,0 мкмоль/л), билирубин прямой: 13,3 мкмоль/л (<3,4 мкмоль/л), билирубин не прямой: 16,6 мкмоль/л (1,7–17,1 мкмоль/л), АЛТ: 374,0 Ед/л (<50 ед/л), АСТ: 69,9 Ед/л (<35 ед/л), мочевины: 5,4 ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л), креатинин: 76 мкмоль/л (45–84 мкмоль/л), глюкоза: 5,7 ммоль/л (4,1–5,9 ммоль/л), СРБ: 230,63 мг/л (0,00–5,00 мг/л).

Антитела к вирусу гепатита А IgM (HAV IgM) [ИФА-диагностика] от 08.03.2025, результат: 0,190 (не выявлены) КП. Референсные значения: <1 – отрицательный результат; ≥1 – положительный результат.

БАК от 11.03.2025: билирубин общий: 16,8 мкмоль/л (5–21 мкмоль/л), билирубин прямой: 4,1 мкмоль/л (<3,4 мкмоль/л), билирубин не прямой: 12,7 мкмоль/л (1,7–17,0 мкмоль/л), мочевины крови: 3,2 ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л), общий белок: 59,9 г/л (66–83 г/л), альбумины: 31,7 г/л (35–52 г/л), АЛТ: 138 Ед/л (<40 ед/л), АСТ: 37 Ед/л (<40 ед/л), креатинин крови: 73 мкмоль/л (45–84 мкмоль/л), глюкоза: 5,7 ммоль/л (4,1–5,9 ммоль/л), щелочная фосфатаза (ЩФ): 111 Ед/л (30–120 Ед/л), ГГТ: 11,7 Ед/л (до 38 Ед/л), СРБ: 48,3 мг/л (0,00–5,00 мг/л), протромбин (ПТИ): 77,5% (по Квику 70–130%), фибриноген: 6,2 г/л (2–4 г/л), МНО 1,1 (до 1,1).

Электролитный состав крови от 11.03.2025, результат: калий (к): 3,5 ммоль/л (3,6–5,5 ммоль/л), натрий (н): 141 ммоль/л (136–156 ммоль/л), кальций (ион): 1,10 ммоль/л (1,05–1,30 ммоль/л).

Общий анализ кала (копрограмма) 12.03.2025: форма и плотность – плотный; цвет – коричневый; слизь – нет; кровь – нет; гной – нет; яйца глист не обнаружены; мышечные волокна переваренные 0–1 в п/зр, непереващенные единично в препарате; жир не обнаружено; крахмал +; остатки растительной пищи 0–2 в п/зр; бактерии ++; цисты лямблий не обнаружены; кровь (реакция Грегерсена) отрицательно.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 07.03.2024. При осмотре органов брюшной полости: метеоризм отсутствует. Печень: эхоструктура мелкозернистая однородная, сосудистый рисунок четкий, контуры ровные четкие, края закруглены. Эхогенность паренхимы: гиперэхогенная с явлениями выраженного гепатоза, сосудистый рисунок обеднен. Правая доля: 148 мм (140 мм), увеличена. Левая доля 70 мм (70 мм). Дополнительные сведения: нижняя полая вена 15,5 мм. Диаметр портальной вены 9,4 мм (до 12 мм). Холедох 4 мм (до 5 мм). Желчный пузырь – форма: перегиб в нижней трети тела; размеры: 85×31 мм (длина – от 5 до 12 см, ширина – от 2 до 3,5 см; толщина стенок при несокращенном состоянии – 2 мм, сокращенном – 3,5 мм). Стенки гиперэхогенные, не утолщены. Содержимое: неомогенное, единичная эхогенная взвесь. Поджелудочная железа – размеры: головка 27 мм, тело 14 мм, хвост 18 мм (головка поджелудочной

железы – 18–30 мм, тело – 7–20 мм, хвост – 7–25 мм. Диаметр вирсунгова протока – 1 мм). Эхоструктура: мелкозернистая, однородная. Эхогенность паренхимы: гиперэхогенная. Контуры: нечеткие, ровные. Селезенка: размеры: 78×35 мм (площадь не более 55 мм²). Эхогенность паренхимы: нормальная. Эхоструктура: мелкозернистая. Структура: однородная. Контуры: четкие, ровные. Диаметр селезеночной вены: норма (до 6 мм). Заключение: эхо-признаки незначительной гепатомегалии, гепатоза, дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП), перегиба желчного пузыря, сладж-синдром, диффузных изменений поджелудочной железы.

УЗИ ОБП от 24.02.2025: печень: правая доля – 160 мм, левая доля – 88 мм, контуры ровные, границы четкие, паренхима гиперэхогенная, однородная на визуализируемых участках, с явлениями диффузного стеатоза. Желчный пузырь: 82×30 мм, перегиб в шейке, стенки гиперэхогенные, содержимое гомогенное, конкременты не визуализируются. Холедох 5 мм. Поджелудочная железа: головка – 24 мм, тело – 12 мм, хвост – 19 мм. Контуры ровные, границы четкие, гиперэхогенная, однородная. Вирсунгов проток не расширен. Почки: размеры не увеличены, симметричные, контуры ровные, границы четкие. Паренхима справа – 15 мм, слева – 15 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкременты не визуализируются. Гиперэхогенные включения 2–3 мм с обеих сторон. Селезенка: не увеличена, контуры ровные, границы четкие, паренхима однородная. Свободная жидкость: в брюшной полости на момент осмотра не визуализируется. Брюшной отдел аорты на уровне пупка – 15 мм. *Заключение:* эхографические признаки диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы.

ФГДС от 26.02.2025. Пищевод: свободно проходим, тонус стенок нормальный, слизистая бледно-розовая с неизменным капиллярным рисунком. Z-линия четкая, расположена на уровне пищевода-желудочного перехода и диафрагмального жома ниже на 2.0 см. Кардия: эластична, смыкается. Желудок: нормотоничен, натошак содержит небольшое количество пенистого секрета, по стенкам застойная желчь и нерастворенная и крошки таблетки. Складки извитые, расправляются при инсuffляции воздухом, стенки эластичные, слизистая умеренно гипертрофирована, раздраженная. При визуализации в инверсии кардиальный сфинктер смыкается полностью, слизистая в субкардиальном отделе не изменена. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник: эластичен, смыкается. Луковица двенадцатиперстной кишки: просвет не изменен. Слизистая ярко-розовая, полиповидно-отечная, раздраженная, в просвете желчь. Микроворсинчатый рельеф обычный. Постбульбарные отделы: просвет обычный, слизистая розовая, микроворсинчатый рельеф не изменен. Большой дуоденальный сосочек и продольная складка без особенностей. При осмотре в режимах NBI, iSCAN, ZOOM дополнительной информации не получено. Заключение: Рефлюкс – гастрит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Эритематозный дуоденит. Недостаточность кардиального жома. Эндоскопические признаки ГПОД.

Цитологическое исследование от 26.02.2025: *H. pylori* не обнаружен. Смешанная микрофлора, в том числе *Sar. Ventriculi* и признаки хронического воспаления.

Флюорография легких от 02.09.2024, заключение: в легких без патологии.

Электрокардиограмма от 13.03.2025, заключение: ЧСС=77 ударов в минуту, электрическая ось сердца – 9 градусов – отклонена влево. Синусовый ритм с ЧСС 75–76–78 ударов в минуту. Нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. Т сглажен в отведениях AVL, V2–V4.

Дифференциальная диагностика

Первоначально врачами был заподозрен гепатит неуточненной этиологии (вероятно, аутоиммунный), так как пациентка поступила с жалобами на ноющие боли в эпигастриальной и правой подреберной областях монотонного характера, с синдромом цитолиза и холестаза по результатам биохимического анализа крови, с коэффициентом де Ритиса меньше 1, указывающим на гепатит. К тому же этот диагноз подкреплялся тем, что у больной с момента появления жалоб до госпитализации был эпизод потемнения мочи и ахоличного кала, однократного подъема температуры тела, выраженной общей слабости. Гепатиты вирусной и токсической этиологии были исключены согласно анамнезу и результатам обследований пациентки.

Следующим прорабатывался диагноз желчнокаменная болезнь: калькулезный холецистит. Но это заболевание было врачами отвергнуто, так как у пациентки по результатам ультразвукового исследования ни разу не выявлялись конкременты в желчном пузыре и/или утолщение стенок желчного пузыря более 2 мм.

Также был исключен диагноз холангит, так как у пациентки отсутствует «триада Шарко», характерная для данного заболевания, которая включает в себя три основных симптома – интенсивные боли в правом подреберье, желтуху и лихорадку.

Как мы видим из заключений выше представленных инструментальных исследований, ранее на одном из ультразвуковых исследований органов брюшной полости в желчном пузыре была обнаружена негетогенная единичная эхогенная взвесь, что является критерием диагноза сладж-синдрома. Вероятно, на фоне прохождения сладжа по желчевыводящим протокам возник кратковременный эпизод механической желтухи и реактивного панкреатита, исчезнувшие после выхода сладжа в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Диагноз подтверждается и тем, что пациентка отмечала появление опоясывающих болей на фоне грубого нарушения в питании, рвоту (желчью + съеденной пищей), подъем температуры тела до 37,7°C, вздутие живота, а также повышение общего, прямого и непрямого билирубина, АСТ, АЛТ, холестерина, фибриногена и С-реактивного белка в биохимическом анализе крови и лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови.

13.03.2025 по данной пациентке проведен консилиум сотрудниками и ординаторами кафедры госпитальной и поликлинической терапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с врачами гастроэнтерологического отделения ГАУЗ ГКБ № 12. Выставлен

диагноз: кратковременная механическая желтуха, возникшая вследствие сладж-синдрома в желчном пузыре и самостоятельно разрешившаяся.

Пациентке были даны рекомендации по питанию и образу жизни, назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты. Пациентка выписана с улучшением состояния.

Список литературы / References

1. Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б., Серкова М. Ю. и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 179–186. DOI: 10.26442/200403660.2021.02.200638
Bakulin I. G., Avalueva E. B., Serkova M. Yu. et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology, and drug therapy. Therapeutic archive. 2021; 93 (2): 179–186. (In Russ.). DOI: 10.26442/200403660.2021.02.200638
2. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике / И. Б. Хлынов, Р. И. Акименко, И. А. Гурикова, М. Э. Лосева, О. Г. Марченко. Лечащий врач. 2019; 4: 80–83. Biliary sludge: experience of therapy in real clinical practice / I. B. Khlynov, R. I. Akimenko, I. A. Gurikova, M. E. Loseva, O. G. Marchenko. Attending physician. 2019; 4: 80–83. (In Russ.).
3. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит: клинические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2011; 1112: 62–66.
Ilchenko A. A. Biliary pancreatitis: clinical aspects of the problem. Medical council. 2011; 1112: 62–66. (In Russ.).
4. Ильченко А. А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. РМЖ. 2010; 28: 1707.
Ilchenko A. A. Modern view on the problem of biliary sludge. RMJ. 2010; 28: 1707. (In Russ.).

5. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов», Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации «Эндоскопическое общество «РЭНДО» (Желчнокаменная болезнь), 2024 г. Текст: электронный / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ: [сайт]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
Clinical guidelines of the All-Russian Public Organization «Russian Society of Surgeons», the Russian Gastroenterological Association, and the Endoscopic Society «REnDO» Association «Cholelithiasis», 2024. Text: electronic / Index of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: [website]. (In Russ.). URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
6. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза, 2015 г. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis, 2015. (In Russ.).
7. Нурмагомедов М. С., Магомедова З. С., Каграманова З. С. Литературный обзор: хронические гепатиты в клинике внутренних болезней. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 5: 77–91. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=932>
Nurmagomedov M. S., Magomedova Z. S., Kagramanova Z. S. Literature review: chronic hepatitis in the clinic of internal diseases. Scientific review. Medical sciences. 2016; 5: 77–91. (In Russ.). URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=932>
8. Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006; 20: 1053–1062.
9. Diseases of the liver and biliary tracts: manual for doctors / ed. by V. T. Ivashkin. 2ed. M.: Publishing house «M-Vest», 2005. 536 p.
10. Hill P. A., Harris R. D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. J Ultrasound Med. 2016; 35 (3): 605–610.

Статья поступила / Received 07.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 01.04.2026

Принята в печать / Accepted 02.04.2026

Сведения об авторах

Сайфутдинов Рафик Галимзянович, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и поликлинической терапии^{1,2}. E-mail: rgsbancorp@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-2839-100X

Сайфутдинов Ринат Рафикович, к.м.н., доцент, кафедры госпитальной и поликлинической терапии^{1,2}. E-mail: r_saifutdinov@mail.ru

Салыхова Екатерина Викторовна, ассистент кафедры госпитальной и поликлинической терапии^{1,2}. E-mail: kareglazka_1@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-5043-7401

Гранкина Анастасия Владимировна, клинический ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии¹. E-mail: nas.grankina18@yandex.ru

Газизова Камила Жадитовна, клинический ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии¹. E-mail: kamiliya-gazizova@mail.ru

Султанова Элина Руслановна, клинический ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии¹. E-mail: elli-su.sultanova@yandex.ru

Ахметзянова Зия Ильгизаровна, клинический ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии¹. E-mail: zilunchik9@gmail.com

About authors

Saifutdinov Rafik G., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Hospital and Ambulatory Therapy^{1,2}. E-mail: rgsbancorp@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2839-100X
Saifutdinov Rinat R., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Hospital and Ambulatory Therapy^{1,2}. E-mail: r_saifutdinov@mail.ru

Salikhova Ekaterina V., assistant at Dept of Hospital and Ambulatory Therapy^{1,2}. E-mail: kareglazka_1@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5043-7401

Grankina Anastasia V., clinical resident at Dept of Hospital and Ambulatory Therapy¹. E-mail: nas.grankina18@yandex.ru

Gazizova Kamila Zh., clinical resident at Dept of Hospital and Ambulatory Therapy¹. E-mail: kamiliya-gazizova@mail.ru

Sultanova Elina R., clinical resident at Dept of Hospital and Ambulatory Therapy¹. E-mail: elli-su.sultanova@yandex.ru

Ahmetzyanova Zila I., clinical resident at Dept of Hospital and Ambulatory Therapy¹. E-mail: zilunchik9@gmail.com

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани, Республика Татарстан, Россия

Автор для переписки: Гранкина Анастасия Владимировна.
E-mail: nas.grankina18@yandex.ru

¹ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

² City clinical hospital № 12, Kazan, Russia

Corresponding author: Grankina Anastasia V. E-mail: nas.grankina18@yandex.ru

Для цитирования: Сайфутдинов Р. Г., Сайфутдинов Р. Р., Салыхова Е. В., Гранкина А. В., Газизова К. Ж., Султанова Э. Р., Ахметзянова З. И. Редкий клинический случай атипичного течения сладж-синдрома. Медицинский алфавит. 2026; (5): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-26-30>

For citation: Saifutdinov R. G., Saifutdinov R. R., Salikhova E. V., Grankina A. V., Gazizova K. Zh., Sultanova E. R., Akhmetzyanova Z. I. A rare clinical case of atypical sludge syndrome. Medical alphabet. 2026; (5): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-26-30>



Подписка на журнал
на 2026 год



Медицинский
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Гастроэнтерология и диетология»

Печатная версия – 1000 руб., электронная версия любого журнала – 700 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит» Серия «Гастроэнтерология и диетология» (4 выпуска в год).

Цена (в год): 4000 руб. (печатная версия) или 2800 руб. (электронная версия).

Подписка через «Урал-Пресс».

«Гастроэнтерология и диетология» – серия журнала «Медицинский алфавит» (Россия). Печатная версия. Индекс – 015749

https://www.ural-press.ru/catalog/?ELEMENT_ID=9095273

Как подписаться

Все платежи от физических лиц через онлайн-банки принимаются издательством только на сайте <https://med-alphabet.com>

От юридических лиц по счету, по запросу на почту podpiska.ma@mail.ru

Сравнительная «выживаемость» терапии воспалительных заболеваний кишечника генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики: результаты ретроспективного когортного исследования

С. В. Иванов^{1,2}, Ю. П. Успенский^{1,2}, Е. П. Лыкова³, Е. А. Мардамшина⁴, С. В. Жеребцова¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии, так как поражают лиц трудоспособного возраста, имеют рецидивирующее прогрессирующее течение, могут сопровождаться инвалидизирующими жизнеугрожающими осложнениями и требуют во многих случаях постоянного дорогостоящего противорецидивного лечения. Наиболее эффективными в отношении индукции и поддержания ремиссии ВЗК являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные иммуносупрессоры (ТИС), актуальным вопросом их применения является оценка долгосрочных перспектив терапии данными препаратами.

Цель исследования: оценить «выживаемость» терапии ГИБП и ТИС при БК и ЯК в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Под «выживаемостью» терапии мы понимаем тот временной период, в течение которого продолжается терапия определенным ГИБП или ТИС либо до момента его отмены вследствие неэффективности или непереносимости, либо до момента последнего контакта с пациентом, если данная терапия не прекращалась. На базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» было проведено ретроспективное когортное исследование, в рамках которого была проанализирована медицинская документация 96 пациентов с ВЗК, получавших в анамнезе ГИБП и ТИС в рамках 144 эпизодов терапии следующими препаратами: инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, устекинумаб, упадациitinиб.

Результаты исследования. Медиана продолжительности ретроспективного наблюдения пациентов с БК составила 173 недели, пациентов с ЯК – 93 недели. На момент окончания периода наблюдения курс терапии устекинумабом продолжался у 87 % пациентов, упадациitinибом – у 80 %, адалимумабом – у 52 %, ведолизумабом – у 40 %, инфликсимабом – у 11 %. По результатам применения метода Каплана – Майера было установлено, что при БК наибольшую «выживаемость» терапии имели устекинумаб и упадациitinиб, причем последний по «выживаемости» превосходил ингибиторы ФНО-α и ведолизумаб только в период после 12 месяцев лечения. У пациентов с ЯК наибольшую «выживаемость» имел устекинумаб: ни у одного из пациентов терапия данным препаратом не была прекращена по причине неэффективности или непереносимости. Многомерный анализ с применением метода пропорциональных рисков Кокса, учитывающий потенциальное влияние таких факторов, как биоинаивность, назначение препарата в раннем периоде течения ВЗК и возраст постановки диагноза, позволили установить, что риск прекращения терапии устекинумабом вследствие неэффективности/непереносимости в сравнении с ингибиторами ФНО-α был ниже в 4,8 раза [95 % ДИ 1,9–12,5].

Заключение. Рассмотренные в рамках исследования ГИБП и ТИС существенно отличались по «выживаемости» терапии, наилучшие результаты по данному параметру в условиях реальной клинической практики продемонстрировал ингибитор интерлейкина-12/23 устекинумаб. Тем не менее при назначении любого имеющегося ГИБП или ТИС необходимо учитывать потенциальную ситуацию утраты эффекта, что требует замены используемого препарата на другой. По этой причине актуальным является поиск новых таргетных препаратов, в числе которых наиболее перспективным представляется селективный ингибитор интерлейкина-23 гуселькумаб, превосходящий по эффективности устекинумаб, что было продемонстрировано в рамках прямого сравнения в клинических исследованиях III фазы как в отношении наступления эндоскопического ответа и эндоскопической ремиссии, так и по частоте наступления гистологической ремиссии БК к 48-й неделе терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, устекинумаб, упадациitinиб, гуселькумаб, эффективность, переносимость, выживаемость терапии.

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

Comparative inflammatory bowel diseases therapy maintenance by biologics in real clinical practice: the retrospective cohort study results

S. V. Ivanov^{1,2}, Yu. P. Uspenskiy¹, E. P. Lykova³, E. A. Mardamshina⁴, S. V. Zherebtsova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, Petersburg, Russia

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Clinical Hospital No 31, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Inflammatory bowel diseases (IBD), which include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) remain one of the urgent problems of modern gastroenterology, as they affect people of working age, have a recurrent progressive course, can be accompanied by disabling life-threatening complications and require in many cases constant expensive anti-relapse treatment. Biologics and JAK-inhibitors are the most effective in inducing and maintaining IBD remission, and the most pressing issue of their application is to assess whether this therapy will remain effective in the long term in real clinical practice.

The aim of the study: to assess the maintenance («survival») of therapy of CD and UC by biologics and JAK-inhibitors in real clinical practice.

Materials and methods. By the maintenance («survival») of therapy we mean the time period during which therapy was continued with a biologics and JAK-inhibitors until the moment of withdrawal due to ineffectiveness or intolerance, or until the last contact with the patient, if this therapy was not stopped. A retrospective cohort study was conducted on the basis of the specialized IBD city clinic, in which the medical documentation of 96 patients with IBD who received biologics and JAK-inhibitors in the framework of 144 episodes of therapy with the following drugs: infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, upadacitinib.

Results. The median duration of retrospective follow-up of CD patients was 173 weeks, UC patients – 93 weeks. At the end of the follow-up period, ustekinumab therapy continued in 87 % of patients, upadacitinib in 80 %, adalimumab in 52 %, vedolizumab in 40 %, infliximab in 11 %. According to the results of the Kaplan-Meier method, it was found that in CD, ustekinumab and upadacitinib had the greatest therapy maintenance, and the latter was superior to TNF- α inhibitors and vedolizumab only after 12 months of treatment. In UC patients ustekinumab had the greatest therapy maintenance: in none of the patients, therapy with this drug was discontinued due to ineffectiveness or intolerance. Multivariate analysis using the Cox regression, adjusted for bionative patients, prescribing of the drug in the early period of the course of IBD and the age of diagnosis, allowed to establish that the risk of discontinuation of ustekinumab therapy due to ineffectiveness/intolerance in comparison with TNF- α inhibitors was lower by 4.8 times (95 % CI 1.9–12.5).

Conclusion. Considered in the study, biologics and JAK-inhibitors had different therapy maintenance, the best results on this parameter in real clinical practice was demonstrated by the interleukin-12/23 inhibitor ustekinumab. However, when prescribing any existing biologics and JAK-inhibitors, it is necessary to take into account the potential situation of loss of effect, which requires changing the drug used to another. For this reason, the search for new targeted drugs is relevant, among which the most promising is guselkumab, selectively inhibiting interleukin-23, which demonstrated an advantage over ustekinumab in the framework of direct comparison in phase III clinical trials of both in relation to the onset of endoscopic response and endoscopic remission, and in the frequency of histological remission of CD by the 48th week of therapy.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, biologics, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, upadacitinib, guselkumab, efficacy, tolerability, therapy maintenance.

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

Введение

К категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) относятся две основные нозологии – язвенный колит и болезнь Крона, которые имеют принципиальные патогенетические различия. Так, при язвенном колите иммуновоспалительный процесс поражает только толстую кишку и только на уровне слизистой оболочки, а при болезни Крона могут поражаться все отделы пищеварительного тракта от ротовой полости до прямой кишки, и иммуновоспалительный процесс распространяется через всю толщу стенки пищеварительного тракта. Течение ВЗК является прогрессирующим, с чередованием периодов обострения и ремиссии: в дебюте и при обострении, как правило, развиваются диарея с выделением крови со стулом, боли в животе, а в ряде случаев наблюдаются и системный воспалительный процесс и внекишечные проявления, из числа которых наиболее часто встречаются периферическая артропатия и поражение слизистых оболочек в виде афтозного стоматита [1–4].

Актуальность и высокая социальная значимость ВЗК в структуре заболеваний пищеварительного тракта связаны с тем, что данная патология поражает лиц преимущественно молодого трудоспособного возраста, имеет прогрессирующее течение с периодами обострения заболевания, существенно снижающими качество жизни пациентов вследствие вышеуказанных клинических проявлений, требует постоянной пожизненной противорецидивной (поддерживающей) терапии, в том числе с постоянным использованием дорогостоящих препаратов, и сопровождается высоким риском развития инвалидизирующих осложнений (в Российской Федерации уровень инвалидизации среди пациентов с язвенным колитом составляет 6 %, среди пациентов с болезнью Крона – 9 %). В совокупности указанные особенности рассматриваемой патологии не только создают серьезную угрозу здоровью пациентов в долгосрочном периоде наблюдения, но и накладывают существенное экономическое бремя на систему здравоохранения [5–8].

Контроль над течением ВЗК, т.е. сохранение максимально длительной ремиссии и предупреждение прогрессирования заболевания и развития осложнений, возможен только с помощью использования специфической терапии, которая назначается дифференцированно в зависимости

от варианта ВЗК, с учетом локализации поражения пищеварительного тракта и эффективности и переносимости терапии, использованной в анамнезе заболевания ранее [1, 2, 9, 10]. Ключевой целью терапии ВЗК является достижение длительной и устойчивой клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии, что предполагает максимальное медикаментозное подавление иммуновоспалительного процесса таким образом, чтобы отсутствовали не только клинические и макроскопические проявления ВЗК, такие как эрозии и язвы, по данным эндоскопического исследования, но и на микроскопическом уровне активность воспаления была минимальной или отсутствовала полностью [1, 2, 9–11].

Современная терапия ВЗК предполагает использование определенных лекарственных средств, к числу которых относятся препараты 5-АСК, системные и топические глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), а также таргетные иммуносупрессоры (ТИС), к числу которых относятся тофацитиниб, упадацитиниб и озанимод, и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к числу которых относятся ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб), селективный кишечный ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) и ингибитор интерлейкина (ИЛ) 12/23 (устекинумаб) [1–4].

В Российской Федерации при ВЗК ранее прочих препаратов начал использоваться инфликсимаб и другие ингибиторы ФНО- α , другие таргетные препараты были зарегистрированы значительно позже, наиболее «молодыми» из их числа можно считать устекинумаб и упадацитиниб, и накопленные данные по использованию данных препаратов закономерно уступают по продолжительности наблюдения и количеству «пролеченных» пациентов другим препаратам категории ГИБП и ТИС.

Так как терапия ГИБП и ТИС является дорогостоящей, в Российской Федерации пациенты получают данное лечение в рамках льготного лекарственного обеспечения после тщательной оценки показаний для назначения того или иного препарата, как правило, после неэффективности или непереносимости предшествующих линий терапии: при язвенном колите – после неуспешной терапии препаратами 5-АСК и иммуносупрессорами, а при болезни Крона – после

неуспешной терапии иммуносупрессорами. Также ГИБП и ТИС в ряде случаев используют в случае неэффективности терапии глюкокортикоидами – при развитии гормонорезистентности или гормонозависимости. При неэффективности используемого ГИБП или ТИС производится либо интенсификация режима введения данного препарата, либо замена на другой препарат категории ГИБП/ТИС [1–4].

Многие вопросы персонализированного подбора терапии ГИБП/ТИС остаются открытыми в первую очередь по причине сравнительно малого количества проведенных исследований в отношении наиболее «молодых» препаратов и разнообразия подходов и противоречивости результатов при оценке «выживаемости» терапии данными лекарственными средствами в различных популяциях пациентов с ВЗК. Под «выживаемостью» терапии мы понимаем тот временной период, в течение которого продолжается терапия определенным ГИБП или ТИС. Соответственно, начало данного временного периода соответствует моменту первого применения данного препарата, а окончанием периода является либо тот момент, когда терапия препаратом по какой-либо причине была прекращена (в основном такими причинами являются неэффективность или непереносимость), либо момент последнего контакта с пациентом, у которого терапия данным препаратом продолжается на момент последнего контакта.

С методологической точки для оценки «выживаемости» терапии используется метод анализа Каплана – Майера, с помощью которого в течение определенного периода времени изучают закономерности появления определенного исхода у представителей наблюдаемой выборки. Исторически сложилось, что данный метод анализа получил название «анализ выживаемости» в связи с его первоначальным широким применением для анализа выживаемости людей в медицинских исследованиях и страховой сфере.

В контексте представленного исследования под изучением «выживаемости» терапии мы понимаем изучение случаев прекращения/продолжения курса терапии изучаемым ГИБП или ТИС с учетом продолжительности данного лечения.

Цель исследования: оценить «выживаемость» терапии ГИБП и ТИС при болезни Крона и язвенном колите в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

На базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» было проведено ретроспективное когортное исследование, в рамках которого была проанализирована

медицинская документация 96 пациентов с ВЗК, получавших в анамнезе ГИБП и ТИС упадацитиниб. 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).

Критериями включения пациента в исследование были установленный диагноз болезни Крона или язвенного колита, подтвержденный на основании эндоскопического и гистологического исследования, а также проведение в анамнезе терапии ГИБП или ТИС. Изучение в рамках данного исследования, помимо ГИБП также ТИС упадацитиниба, обусловлено тем, что обе категории препаратов обладают сопоставимой эффективностью как в отношении купирования обострения ВЗК, так и в рамках противорецидивного лечения. В условиях клинической практики возможно «переключение» терапии с ГИБП на ТИС и обратно, что определяется той или иной клинической ситуацией с учетом персонализированного подхода к ведению пациента.

Единицей наблюдения в исследовании был случай назначения терапии определенным препаратом категории ГИБП или ТИС. В ретроспективном когортном исследовании в рамках оценки «выживаемости» терапии определенными препаратами изучались следующие конечные точки:

1. Случай неэффективности терапии: зафиксированный в медицинской документации пациента случай, когда на фоне лечения рассматриваемым препаратом эндоскопическая оценка его эффективности демонстрировала отсутствие положительной динамики течения заболевания, вследствие чего терапия данным препаратом по решению лечащего врача прекращалась.
2. Случай непереносимости терапии: зафиксированный в медицинской документации пациента случай, когда на фоне лечения рассматриваемым препаратом возникали побочные эффекты, которые приводили к прекращению данной терапии по решению врача.
3. Случай прекращения терапии по немедицинским причинам или по причине беременности: зафиксированный в медицинской документации пациента случай, когда терапия прекращалась по организационным (немедицинским) причинам (немотивированное самостоятельное прекращение терапии самим пациентом, отсутствие доступа

к препарату, прекращение врачебного наблюдения на длительный период времени по решению пациента и т.п.).

4. Комбинированная конечная точка – случай прекращения терапии рассматриваемым препаратом по медицинским причинам: неэффективность проводимого лечения или непереносимость данного лечения, потребовавшая замены препарата. Случаи прекращения терапии по немедицинским причинам или по причине беременности в комбинированную конечную точку не входили.

Таблица 1
Демографические данные пациентов и продолжительность наблюдения

Характеристика	Болезнь Крона	Язвенный колит	p
Всего, n (%)	66 (68,8)	30 (31,3)	
Пол, n (%)			0,189
мужчины	34 (51,5)	20 (66,7)	
женщины	32 (48,5)	10 (33,3)	
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	34,6 [26,8; 49,3]	39,0 [28,0; 55,8]	0,195
Возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	28,0 [21,0; 42,0]	31,0 [22,8; 39,8]	0,535
Длительность наблюдения пациента от момента установления диагноза ВЗК, нед. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	173 [98; 419]	93 [220; 900]	0,228

Таблица 2
Структура изучаемых эпизодов терапии

Терапия	n (%)	
	Болезнь Крона	Язвенный колит
Всего изучено эпизодов терапии ГИБП/ТИС, в т.ч. следующими препаратами:	99 (100,0)	45 (100,0)
Инфликсимаб	13 (13,1)	10 (22,2)
Адалимумаб	26 (26,3)	5 (11,1)
Ведолизумаб	5 (5,1)	7 (15,6)
Устекинумаб	34 (34,3)	14 (31,1)
Упадацитиниб	21 (21,2)	9 (20,0)

Таблица 3
Продолжительность терапии ГИБП/ТИС

Терапия	Продолжительность терапии, нед (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	
	Болезнь Крона	Язвенный колит
Инфликсимаб	34 [6; 150]	91 [15; 146]
Адалимумаб	31 [7; 58]	62 [35; 67]
Ведолизумаб	47 [21; 62]	23 [12; 68]
Устекинумаб	58 [23; 87]	40 [26; 87]
Упадацитиниб	28 [16; 39]	39 [14; 53]

Статистический анализ данных включал методы описательной статистики, метод анализа наступления событий (анализа выживаемости) Каплана – Майера. Сравнение графиков Каплана – Майера проводилось с использованием лог-рангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Тарона – Уэра. Для сравнения количественных переменных использовался критерий Манна – Уитни, для сравнения частот использовался критерий χ^2 Пирсона. Для многомерного анализа «выживаемости» терапии определенным препаратом с учетом вмешивающихся факторов (конфаундеров) был использован метод пропорциональных рисков Кокса: рассчитывался относительный риск (ОР) прекращения терапии с 95 % доверительным интервалом (ДИ). В однофакторной модели изучаемые факторы вводились в модель по отдельности (без учета их потенциального взаимовлияния), а в многофакторной модели все изучаемые факторы включались в анализ методом одновременного ввода (метод Enter), т.е. с учетом их потенциального взаимного влияния. Анализ исследовательских данных проводился с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23.0.

Результаты исследования

Демографические характеристики пациентов и клинические особенности течения ВЗК представлены в *таблице 1*: в отношении данных показателей статистически значимые различия между пациентами с болезнью Крона и язвенным колитом выявлены не были.

Структура изучаемой терапии представлена в *таблице 2*. В рамках исследования были изучены 99

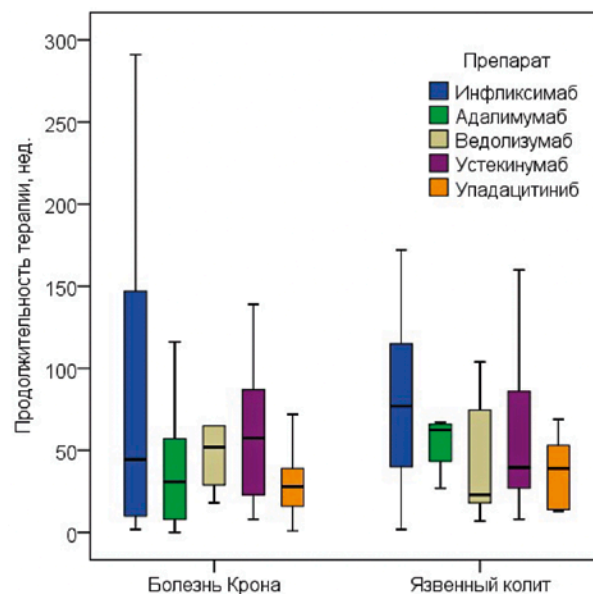


Рисунок 1. Квартильные диаграммы продолжительности терапии ГИБП/ТИС в изучаемой когорте пациентов с ВЗК

эпизодов применения ГИБП/ТИС у пациентов с болезнью Крона и 45 эпизодов применения ГИБП/ТИС у пациентов с язвенным колитом.

Квартильные диаграммы («боксплоты») продолжительности терапии изучаемыми препаратами представлены в *таблице 3* и на *рисунке 1*. Наибольшая продолжительность периода терапии при обоих вариантах ВЗК была у инфликсимаба, наименьшая – у упадацитиниба.

Структура причин прекращения терапии ГИБП/ТИС в изучаемой когорте представлена на *рисунке 2*. В *таблице 4* представлена структура причин прекращения терапии

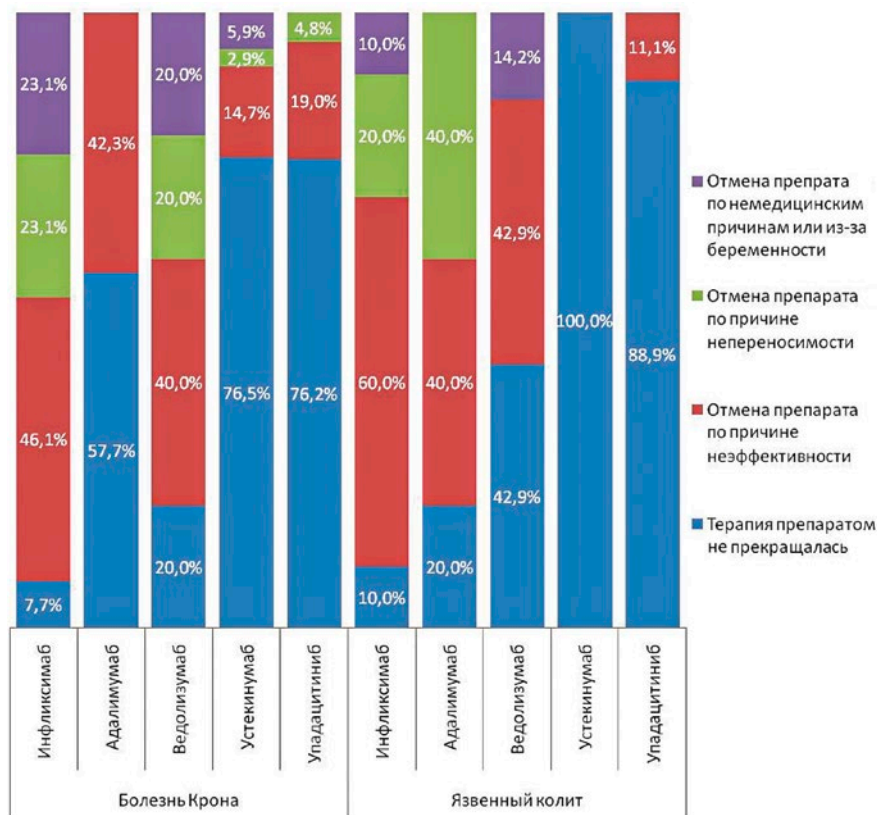


Рисунок 2. Структура причин прекращения терапии ГИБП/ТИС

Таблица 4
Структура причин прекращения терапии ГИБП/ТИС (исключены немедицинские причины отмены препарата и отмена препарата в связи с беременностью)

Терапия	Количество назначений препарата, n (%)		
	Терапия препаратом не прекращалась	Препарат отменен по причине неэффективности	Препарат отменен по причине непереносимости
Болезнь Крона			
Инфликсимаб	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
Адалимумаб	15 (57,7)	11 (42,3)	0 (0,0)
Ведолизумаб	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Устекинумаб	26 (81,3)	5 (15,6)	1 (3,1)
Упадацитиниб	16 (76,2)	4 (19,0)	1 (4,8)
Язвенный колит			
Инфликсимаб	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Адалимумаб	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Ведолизумаб	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Устекинумаб	14 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Упадацитиниб	8 (88,9)	1 (11,0)	0 (0,0)

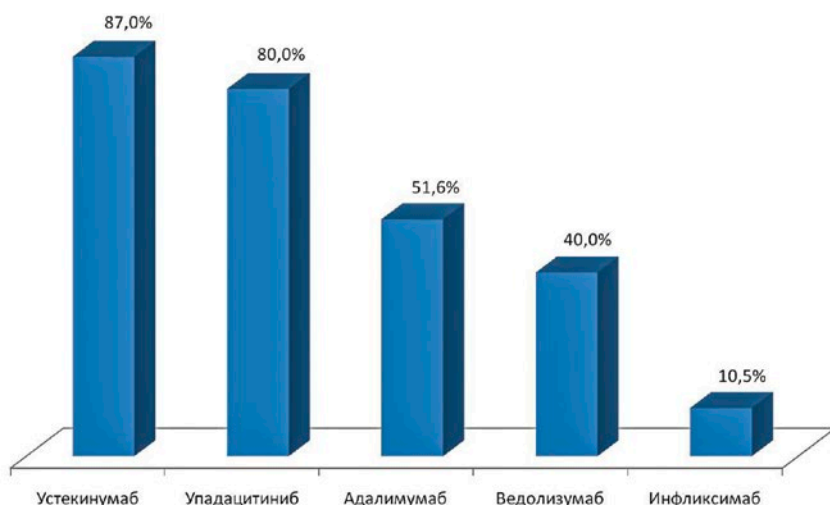


Рисунок 3. Ранжирование ГИБП/ТИС по доле из числа назначений препарата, при которых терапия не была прекращена по причине неэффективности/непереносимости

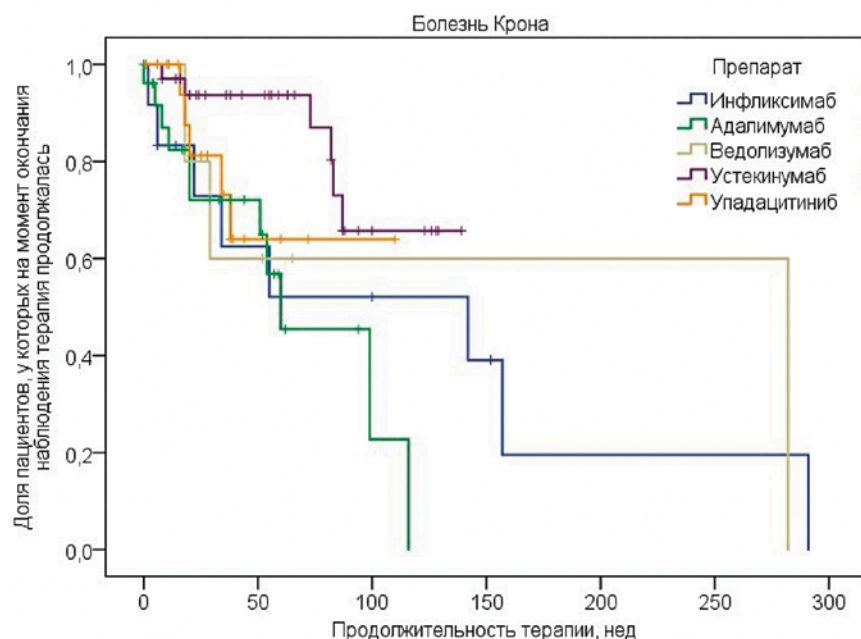


Рисунок 4. Графики Каплана – Майера в отношении прекращения терапии болезни Крона ГИБП/ТИС по причине неэффективности/непереносимости препаратов

без учета немедицинских причин или прекращения терапии по причине беременности. Ранжирование изучаемых препаратов по «выживаемости» без учета немедицинских причин прекращения терапии и беременности и без разделения на вариант ВЗК представлено на *рисунке 3*.

Как видно из представленных данных, в изучаемой когорте пациентов при обоих вариантах ВЗК наименьшую «выживаемость» терапии имел инфликсимаб, а наибольшую – устекинумаб и упадацитиниб. При болезни Крона адалимумаб продемонстрировал более высокую «выживаемость» в сравнении с ведолизумабом, в то время как при язвенном колите ситуация оказалась обратной.

Так как продолжительность лечения изучаемыми ГИБП/ТИС в наблюдаемой когорте существенно различалась, для оценки «выживаемости» терапии был применен метод Каплана – Майера, учитывающий не только долю пациентов, у которых терапия была отменена по причине неэффективности/непереносимости, но и продолжительность временного периода, в течение которого терапия продолжалась до момента отмены или завершения наблюдения. В рамках данного анализа все случаи отмены терапии по немедицинским причинам или по причине беременности были отнесены к цензурированным случаям и из анализа не исключались. Графики Каплана – Майера в отношении «выживаемости» терапии ГИБП/ТИС при болезни Крона и язвенном колите представлены на *рисунках 4* и *5* соответственно.

Результаты статистического сравнения кривых выживаемости при использовании различных ГИБП/ТИС представлены в *таблице 5*.

Как видно из представленных данных, при болезни Крона различия между графиками Каплана – Майера в отношении сравниваемых препаратов были близки к статистически значимым, при язвенном колите – статистически значимыми по итогам применения лог-рангового критерия. В рамках периода ретроспективного наблюдения при болезни Крона наибольшую «выживаемость» терапии

имели устекинумаб и упадацитиниб, причем последний по «выживаемости» превосходил ингибиторы ФНО- α и ведолизумаб только после 12 месяцев лечения. У пациентов с язвенным колитом наибольшую «выживаемость» имел устекинумаб.

Так как на «выживаемость» терапии оказывают влияние большее число факторов, был проведен многомерный (многофакторный) анализ с применением метода пропорциональных рисков Кокса, в рамках которого учитывался ряд ключевых факторов, потенциально влияющих на эффективность проводимой терапии ГИБП/ТИС, которая является основополагающей для «выживаемости» терапии данной категорией препаратов. Многофакторная модель включала изучаемый фактор (терапия ГИБП/ТИС) и ключевые потенциальные конфаундеры: вариант ВЗК, бионаивность пациента, назначался ли препарат в раннем периоде течения ВЗК (в течение 18 мес от момента установления диагноза) и возраст установления диагноза (данная переменная является количественной и в итоговую таблицу с результатами анализа не включалась). Все случаи терапии инфликсимабом и адалимумабом были объединены в одну группу, которая была установлена как опорная категория (категория сравнения) при оценке «выживаемости» терапии остальными ГИБП/ТИС. Результаты оценки риска прекращения терапии ГИБП/ТИС с использованием анализа пропорциональных рисков Кокса представлены в *таблице 6*.

Как видно из представленных данных, в сравнении с ингибиторами ФНО- α , как в однофакторной, так и в многофакторной модели, статистически значимо их превосходил по «выживаемости» терапии только устекинумаб. В представленных в *таблице 6* моделях оценивался риск наступления случаев неэффективности/непереносимости терапии, но так как значения ОР 0,21, 95 % ДИ 0,08–0,53 в данной ситуации невозможно интерпретировать клинически, проведен расчет обратных значений ОР с соответствующей переформулировкой исхода. Таким образом, риск прекращения терапии

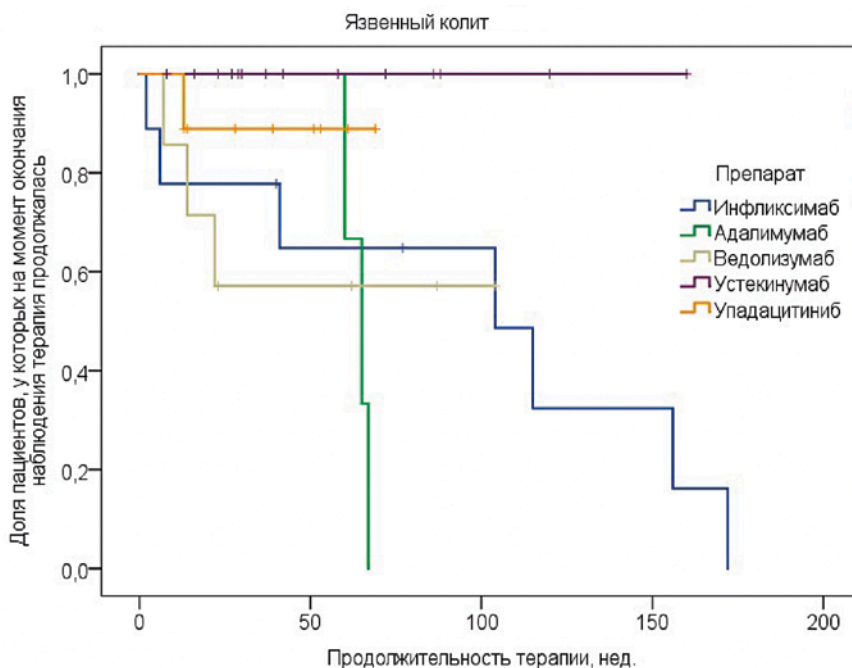


Рисунок 5. Графики Каплана – Майера в отношении прекращения терапии язвенного колита ГИБП/ТИС по причине неэффективности/непереносимости препаратов

Таблица 5
Результаты статистического сравнения графиков Каплана – Майера при использовании различных ГИБП/ТИС в разрезе варианта ВЗК

Наименование критерия	p	
	Болезнь Крона	Язвенный колит
Лог-ранговый	0,091	0,046
Бреслоу	0,091	0,139
Тарона – Уэра	0,091	0,096

Таблица 6
Результаты оценки риска прекращения терапии ГИБП и ТИС с использованием анализа пропорциональных рисков Кокса

Фактор	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР [95% ДИ]	p	ОР [95% ДИ]	p
Проводимая терапия		0,009		0,011
Ингибиторы ФНО- α	категория сравнения		категория сравнения	
Ведолизумаб	0,80 [0,33–1,96]		0,85 [0,35–2,09]	
Устекинумаб	0,22 [0,09–0,53]		0,21 [0,08–0,53]	
Упадацитиниб	0,61 [0,25–1,51]		0,60 [0,24–1,51]	
Диагноз		0,970		0,548
Болезнь Крона	категория сравнения		категория сравнения	
Язвенный колит	1,00 [0,67–1,51]		0,82 [0,42–1,58]	
Бионаивность		0,584		0,468
Бионаивные пациенты	1,19 [0,63–2,25]		1,30 [0,64–2,60]	
Биокомпрометированные пациенты	категория сравнения		категория сравнения	
Ранний период назначения препарата		0,897		0,590
Препарат назначен в течение 18 мес от момента установления диагноза ВЗК	0,96 [0,52–1,78]		0,99 [0,97–1,02]	
Препарат назначен в срок после 18 мес от момента установления диагноза ВЗК	категория сравнения		категория сравнения	

устекинумабом вследствие неэффективности/непереносимости в сравнении с ингибиторами ФНО- α был ниже в 4,8 раза (95 % ДИ 1,9–12,5).

Обсуждение результатов

Изучение «выживаемости» терапии ГИБП и ТИС является крайне актуальным с клинической точки зрения, так как понимание врачом ближайших и отдаленных перспектив использования того или иного препарата у пациентов с ВЗК позволяет не только разработать персонализированную стратегию ведения нуждающихся в данной терапии сложных пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, но и планировать потребность в лекарственном обеспечении данными дорогостоящими препаратами.

Преимуществом проведенного исследования является сравнительный анализ группы из 5 ГИБП/ТИС, наиболее широко используемых в клинической практике при ВЗК. Другим преимуществом является то, что исследование проведено на базе городского центра ВЗК, специалисты которого имеют многолетний обширный опыт принятия взвешенных решений по использованию ГИБП/ТИС, как на основании действующих клинических рекомендаций, так и на основании собственного клинического опыта.

Методологическим ограничением проведенного исследования является то обстоятельство, что сравнение препаратов путем расчета медианы «выживаемости» терапии оказалось невозможным, так как у двух из 5 рассмотренных ГИБП/ТИС доля пациентов, у которых в течение периода наблюдения терапия была отменена по причине неэффективности/непереносимости, не превышала 50 %. В целом общим закономерным методологическим ограничением подобных исследований «выживаемости» терапии является тот факт, что сравниваемые препараты внедрялись в клиническую практику в разные годы, и для «более ранних» препаратов период наблюдения пациентов закономерным образом оказывается существенно больше, чем для тех, которые были зарегистрированы и начали применяться при ВЗК только в последние годы. По этой причине для прямых сравнений «выживаемости» терапии различными препаратами всегда будет возникать проблема «несбалансированности» периодов наблюдения пациентов, которая будет наиболее актуальна для тех препаратов, которые были зарегистрированы позже прочих. Такая же проблема будет возникать и в отношении «несбалансированности» числа пациентов, получавших терапию тем или иным ГИБП/ТИС, так как чем раньше был зарегистрирован препарат, тем ожидаемо больше будет выборка пациентов, получавших данную терапию. Тем не менее проведенное исследование позволило определить основные тренды «выживаемости» терапии рассмотренными препаратами.

В рамках обсуждения результатов проведенного исследования следует отметить, что группой российских авторов был проведен актуальный систематический обзор литературы по вопросу сравнительной эффективности ГИБП при ВЗК, по итогам которого был сделан вывод о том, что исследования по «выживаемости» и долго-

срочной эффективности ГИБП очень ограничены и противоречивы, и по этой причине имеется существенная потребность в прямых сравнительных исследованиях разных классов ГИБП в первой и последующих линиях терапии [12]. При этом систематический обзор с анализом результатов 449 исследований в популяции пациентов США показал, что отмена ГИБП в течение первого года терапии имела место у 65 % пациентов с ВЗК [13]. В проведенном в США исследовании с участием более 5,5 тыс. пациентов с болезнью Крона и более 3,5 тыс. пациентов с язвенным колитом по результатам оценки «выживаемости» терапии ингибиторами ФНО- α и ведолизумабом было отмечено, что «выживаемость» всех указанных ГИБП была низкой: в течение первого года терапии ответ на лечение сохранялся только у 48,5 % пациентов с болезнью Крона и только у 44,8 % пациентов с язвенным колитом [14].

Таким образом, результаты проведенного исследования на базе городского центра ВЗК были в целом сопоставимы с результатами подобных исследований.

Так как при использовании любого ГИБП или ТИС при ВЗК необходимо учитывать потенциальную возможность потери ответа на данный препарат с течением времени или в ряде случаев развитие побочных эффектов [12], несомненно необходимость внедрения в клиническую практику новых таргетных препаратов, превосходящих существующие по эффективности [15].

Одним из таких перспективных препаратов является гуселькумаб – моноклональное человеческое антитело типа IgG1 λ , которое селективно связывается с субъединицей 19 ИЛ-23, обладая высокой специфичностью и аффинностью.

Взаимодействие гуселькумаба с ИЛ-23 является моновалентным, при этом не образуются поливалентные иммунные комплексы с ИЛ-23, а значит, не индуцируется выработка цитокинов [16]. Как показали результаты исследования IIb фазы, у пациентов с болезнью Крона индукционный курс гуселькумабом снижал уровни связанных с сигнальным путем ИЛ-23 сывороточных провоспалительных и эффекторных цитокинов: снижение было отмечено в начале 4-й недели лечения, и к 12-й неделе лечения оно стало еще более выраженным [17].

Именно ИЛ-23 признан центральным цитокином в патогенезе ВЗК, способствующим активации и поддержанию активности клеток Th17 и развитию каскада иммуновоспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника [18]. Гуселькумаб, селективно связываясь с субъединицей p19 ИЛ-23, ингибирует каскад реакций, связанный исключительно с ИЛ-23, не затрагивая при этом ИЛ-12, который связан с субъединицей p40. Селективное ингибирование ИЛ-23 демонстрирует лучший результат в контексте таргетного подавления иммуновоспалительного процесса по сравнению с одновременным ингибированием ИЛ-12 и ИЛ-23, но основная причина данного превосходства в настоящее время до конца не выяснена [19]. Так, считается, что более высокая эффективность селективного ингибирования ИЛ-23 может быть объяснена как более высокой

аффинностью связывания моноклонального антитела именно с ИЛ-23, так и с потенциальной защитной ролью ИЛ-12 в поддержании противовоспалительной активности микроокружения в кишечнике [20]. Таким образом, именно специфичность гуселькумаба позволяет оптимальным образом снизить активацию Th17 и других ИЛ-23-зависимых воспалительных клеток, в конечном итоге уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-17 и ИЛ-22 [21]. Также следует отметить, что селективное связывание p19-субъединицу ИЛ-23 повышает безопасность применения препарата, так как не подавляется нормальный ИЛ-12-опосредованный иммунный ответ Th1, который обеспечивает резистентность организма в отношении внутриклеточных патогенов, которые вызывают высвобождение γ -интерферона из Т-клеток и NK-клеток, т.е. минимизируется потенциальное вмешательство в иммунную систему организма в целом и не создаются препятствия защитным реакциям, направленным против широкого спектра патогенов [22, 23].

С клинической точки зрения применения и персонализированного подбора ГИБП/ТИС у нуждающихся в данной терапии пациентов с ВЗК наибольший интерес представляют исследования, направленные на прямое сравнение эффективности препаратов данной категории. Как продемонстрировали результаты представленного в данной публикации исследования, среди рассмотренных ГИБП/ТИС в условиях реальной клинической практики наилучшую «выживаемость» терапии продемонстрировал устекинумаб: при болезни Крона терапия по причине неэффективности была прекращена только у 15,6 % пациентов, и еще у 3,1 % имела место непереносимость препарата (медиана продолжительности наблюдения составила 58 недель), в то время как у пациентов с язвенным колитом ни у одного из пациентов не было отмечено неэффективности и непереносимости терапии (медиана продолжительности наблюдения составила 40 недель). А гуселькумаб при болезни Крона по результатам прямого сравнения препаратов по эффективности превосходит устекинумаб, как было продемонстрировано в рамках изучения вторичных конечных точек исследований III фазы GALAXI 2 с участием 508 пациентов и GALAXI 3 с участием 513 пациентов. Так, к 48-й неделе оба оцениваемых режима введения гуселькумаба (100 мг подкожно 1 раз в 8 недель и 200 мг подкожно 1 раз в 4 недели) превосходили устекинумаб в режиме введения 90 мг подкожно 1 раз в 8 недель как по частоте наступления эндоскопического ответа (на 10,6 и 15,6 % для первого и второго режима соответственно), так и по частоте наступления эндоскопической ремиссии (на 8,5 и 12,3 % соответственно), «глубокой» (гистологической) ремиссии (на 7,4 и 11,3 % соответственно), а также по частоте сочетания клинической ремиссии и эндоскопического ответа (на 7,8 и 13,6 % соответственно). При этом на фоне применения гуселькумаба частота побочных эффектов, приведших к исключению пациента из исследования, и развития инфекций не превышала таковые на фоне плацебо и устекинумаба [24].

В отличие от болезни Крона, при которой были проведены и плацебо-контролируемые исследования, и прямое сравнение с препаратом-компаратором (устекинумабом), в отношении язвенного колита в настоящее время опубликованы только данные плацебо-контролируемого исследования IIb/III стадии QUASAR с участием 701 пациента. По результатам данного исследования к 12-й неделе лечения клинический ответ был достигнут у 61,4 и 60,7 % пациентов при использовании гуселькумаба в режиме 200 мг внутривенно 1 раз в 4 недели и 400 мг внутривенно 1 раз в 4 недели соответственно, в то время как в группе плацебо клинический ответ был зафиксирован в 27,6 % случаев. Серьезные нежелательные явления, вследствие которых участие пациентов в исследовании было остановлено, в группе гуселькумаба наблюдались реже, чем в группе плацебо (0,5 и 1,9 % соответственно), причем серьезных инфекционных осложнений в группе гуселькумаба зарегистрировано не было, в то время как в группе плацебо они имели место в 1,9 % случаев. Оценка эффективности поддерживающего курса лечения на 44-й неделе терапии в рамках исследования QUASAR показала, что режим введения гуселькумаба 200 мг подкожно 1 раз в 4 недели и 100 мг подкожно 1 раз в 8 недель позволил достичь клинической ремиссии у 50 и 45 % пациентов соответственно, в то время как группе плацебо данный показатель составил 19 %. В рамках индукционного лечения серьезные нежелательные явления в группе гуселькумаба имели место у 3 % пациентов, в группе плацебо – у 7 % пациентов, в рамках поддерживающего курса частота нежелательных явлений в группах гуселькумаба и плацебо была сходной [25, 26].

Заключение

Несмотря на активное внедрение в течение последних десятилетий в терапию ВЗК таргетных препаратов, данное лечение в долгосрочной перспективе во многих случаях оказывается недостаточно результативным, что требует замены одного таргетного препарата на другой, что иногда приводит к последовательному назначению у одного и того же пациента препаратов нескольких классов или комбинации двух таргетных препаратов, когда терапевтические возможности оказываются полностью исчерпанными (например, комбинация устекинумаба и упадацитиниба).

В настоящее время активно разрабатываются новые ГИБП для лечения пациентов с ВЗК, имеющие различные терапевтические мишени в рамках каскада иммунорегуляторных реакций, из числа которых как наиболее перспективный можно выделить селективный ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб, превосходящий в рамках исследований один из наиболее эффективных и безопасных ГИБП – устекинумаб.

Внедрение данного препарата в клиническую практику позволит повысить результативность лечения пациентов с ВЗК в целом, расширив спектр таргетных агентов, позволяющих взять под контроль заболевание и предупредить его прогрессирование.

Список литературы / References

- Шельгин Ю. А. и др. 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. et al. Clinical recommendations. 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>
- Шельгин Ю. А. и др. 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. et al. Clinical recommendations. Ulcerative colitis (K51), adults. Coloproctology. 2023; 22 (1): 10–44. [in Russ.]. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>
- Maaser C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019; 13 (2): 144–164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
- Sturm A. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 2019; 13 (3): 273–284. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>
- Веселов А. В. и др. 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 (S2): 1137–1145. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1137-1145>
Veselov A. V. et al. Assessment of the economic burden and the current state of organization of drug supply for patients with immunoinflammatory diseases (on the example of ulcerative colitis and Crohn's disease) in the Russian Federation. Problems of Social Hygiene, Health and History of Medicine. 2020; 28 (S2): 1137–1145. [in Russ.]. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1137-1145>
- Белоусова Е. А. и др. 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. et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. First results of the analysis of the National Register. Coloproctology. 2023; 22 (1): 65–82. [in Russ.]. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>
- Успенский Ю. П. и др. 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 Yu. P. et al. Features of a 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>
- Петров С. В. и др. Клинический случай осложненного течения болезни Крона: трудности диагностики и лечения. University Therapeutic Journal. 2022; 4 (3): 39–46. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2022.49.85.005>
Petrov S. V. et al. A clinical case of complicated Crohn's disease: difficulties in diagnosis and treatment. University Therapeutic Journal. 2022; 4 (3): 39–46. [in Russ.]. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2022.49.85.005>
- Gordon H. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024; 18 (10): 1531–1555. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>
- Raine T. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. J Crohns Colitis. 2022; 16 (1): 2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
- Turner D. 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 treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021; 160 (5): 1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
- Левитская А. В., Белоусова Е. А., Ломакина Е. Ю., Тебердиева М. В. Сравнительная эффективность и выживаемость генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при воспалительных заболеваниях кишечника в разных линиях терапии: взгляд клинициста на проблему. Колопроктология. 2025; 24 (1): 103–114. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-103-114>
Levitskaya A. V., Belousova E. A., Lomakina E. Yu., Teberdieva M. V. Comparative efficacy and survival of biologics in inflammatory bowel disease in different lines of therapy: the clinician's view of the problem. Coloproctologia. 2025; 24 (1): 103–114. [in Russ.]. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-103-114>
- Khan S., Rupniewska E., Neighbors M. et al. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2019; 44 (4): 495–507. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12830>
- Chen C., Hartzema A. G., Xiao H. et al. Real-world pattern of biologic use in patients with inflammatory bowel disease: treatment persistence, switching, and importance of concurrent immunosuppressive therapy. Inflamm Bowel Dis. 2019; 25 (8): 1417–1427. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz001>
- D'Amico F., Bencardino S., Magro F. et al. Positioning Guselkumab in The Treatment Algorithm of Patients with Crohn's Disease. Biologics. 2025; 19: 351–363. Published 2025 May 31. DOI: 10.2147/BTT.S530354
- Atreya R., Allegretti J. R., Abreu M. T. et al. Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. Oral Presentation presented at: United European Gastroenterology (UEG) Week; October 12–15, 2024; Vienna, Austria.
- Richards D., Venkat S., Ruane D. et al. Guselkumab decreases key cellular inflammatory processes across ileum and colon tissue in Crohn's Disease. Abstract presented at: United European Gastroenterology (UEG) Week; October 12–15, 2024; Vienna, Austria.
- Fanizza J., D'Amico F., Lusetti F. et al. The role of IL-23 inhibitors in Crohn's disease. J Clin Med. 2023; 13 (1): 224. <https://doi.org/10.3390/jcm13010224>
- Peyrin-Biroulet L., Chapman J. C., Colombel J. F. et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. N Engl J Med. 2024; 391 (3): 213–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314585>
- Zhou L., Wang Y., Wan Q. et al. A non-clinical comparative study of IL-23 antibodies in psoriasis. MAbs. 2021; 13 (1): 1964420. <https://doi.org/10.1080/1942086.2.2021.1964420>
- Lee J. S., Tato C. M., Joyce-Shaikh B. et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. Immunity. 2015; 43 (4): 727–738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.003>
- Levin A. A., Gottlieb A. B. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2014; 70 (3): 555–561. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.043>
- Deepak P., Sandborn W. J. Ustekinumab and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. 2017; 46 (3): 603–626. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.03.001>
- Panaccione R. et al. Efficacy and safety of guselkumab therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results of the GALAXI 2 & 3 Phase 3 Studies [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2024; 76 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-guselkumab-therapy-in-patients-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease-results-of-the-galaxi-2-3-phase-3-studies/>. Accessed August 18, 2025.
- Peyrin-Biroulet L., Allegretti J. R., Rubin D. T. et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: QUASAR phase 2b induction study. Gastroenterology. 2023; 165 (6): 1443–1457. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.038>
- Rubin D. T., Allegretti J. R., Panes J. et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. Lancet. 2025; 405 (10472): 33–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01927-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01927-5)

Статья поступила / Received 23.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 31.03.2026

Принята в печать / Accepted 01.04.2026

Сведения об авторах

Иванов Сергей Витальевич, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана¹, доцент кафедры профилактики внутренних болезней с клиникой². E-mail: ivanov.sv@mail.ru. ResearcherID: L-9201-2014. Scopus AuthorID: 56648937400. ORCID: 0000-0003-0254-3941

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана¹, проф. кафедры профилактики внутренних болезней с клиникой². E-mail: uspenskiy65@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Лыкова Екатерина Павловна, зав. гастроэнтерологическим отделением³.

Мардамшина Екатерина Андреевна, зав. поликлиническим отделением для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника⁴.

Жеребцова Софья Владимировна, студентка¹.

E-mail: zherebtsova.sofya@mail.ru

About authors

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

Uspenskiy Yuri P., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy named after professor V. A. Valdman¹, professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic². ORCID: 0000-0001-6434-1267

Lykova Ekaterina P., head of Dept of Gastroenterology³.

Mardamshina Ekaterina A., head of Outpatient Dept for Patients with Inflammatory Bowel Diseases⁴.

Zherebtsova Sofya V., student¹. E-mail: zherebtsova.sofya@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

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

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, Petersburg, Russia

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Clinical Hospital No 31, Saint-Petersburg, Russia

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

For citation: Ivanov S. V., Uspenskiy Yu. P., Lykova E. P., Mardamshina E. A., Zherebtsova S. V. Comparative inflammatory bowel diseases therapy maintenance by biologics in real clinical practice: the retrospective cohort study results. Medical alphabet. 2026; (5): 32–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-32-40>



Физико-химические свойства эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени

М. В. Кручинина^{1,2}, М. Ф. Осипенко², А. А. Громов¹, Р. А. Букарев¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить ассоциации вязкоупругих, электрических параметров эритроцитов и уровней жирных кислот их мембран, сыворотки крови у пациентов с жировой болезнью печени.

Материалы и методы. Обследованы 84 мужчины (средний возраст 48,4±13,9 года) с жировой болезнью печени (ЖБП) различного генеза (алкогольный, неалкогольный, смешанный – алкогольный + метаболический) со степенью фиброза 0–1 (FibroScan® 502 (Echosens, Франция). В соответствии с данными тестов NashTest, AshTest в составе FibroMax, ActiTest в составе FibroTest (BioPredictive, Франция) у 44 пациентов установлена минимальная некроинфламаторная активность, у 40 пациентов – выраженная активность. Исследование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов проведено с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток. Содержание жирных кислот (ЖК) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови определено с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B (США).

Результаты. При анализе ассоциаций между электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов и уровнями жирных кислот в их мембране и сыворотке крови установлено, что показатели эритроцитов, отражающие их способность к деформации (амплитуда деформации на частоте 10⁶Гц, степень деформации на частоте 0,5×10⁶Гц), состояние мембран (емкость), величину поверхностного заряда (дипольный момент, скорость движения клеток к электродам), резистентность эритроцитов (поляризуемость на разных частотах электрического поля, относительная поляризуемость), прямо коррелировали с уровнями омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови как их суммарным содержанием, так и концентрациями отдельных ЖК (эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой), уровнем мононенасыщенной олеиновой ЖК, а также двух насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой). Напротив, ассоциации с преобладающей частью насыщенных ЖК, как отдельных (особенно высокодостоверно – с пальмитиновой, стеариновой), так и суммарным содержанием, мононенасыщенных, ненасыщенных, в том числе полиненасыщенных, соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК оказались обратными. Обобщенный показатель жесткости клеток с высокой силой связи и статистической значимости был связан с эритроцитарным содержанием пальмитиновой (С16:0) (r=0,674, p<0,000001), стеариновой (С18:0) (r=0,443, p<0,000006), линолевой (С18:2n-6) (r=0,345, p=0,0006), суммарным содержанием насыщенных ЖК (r=0,640, p<0,000001), соотношениями омега-6/омега-3 ПНЖК (r=0,605, p<0,000001), НЖК/ПНЖК (r=0,428, p=0,000015). Наиболее тесными для уровня электропроводности мембран оказались корреляции с эритроцитарными уровнями пальмитиновой (r=0,551, p<0,000001), линолевой (r=0,470, p=0,000042), суммарными содержаниями насыщенных (r=0,484, p<0,000001), ненасыщенных (r=0,468, p<0,000001), мононенасыщенных (r=0,504, p<0,000001), омега-6 ПНЖК (r=0,414, p=0,00003), а также с отношением омега-6/омега-3 ПНЖК (r=0,568, p<0,000001). Для индекса агрегации эритроцитов ассоциации высокой силы и статистической значимости выявлены в отношении эритроцитарных концентраций пальмитиновой (С16:0) (r=0,691, p<0,000001), стеариновой (С18:0) (r=0,486, p<0,000001), суммарного содержания НЖК (r=0,672, p<0,000001), соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК (r=0,611, p<0,000001), НЖК/ННЖК (r=0,475, p<0,000001), НЖК/ПНЖК (r=0,478, p<0,000001). Индексы деструкции эритроцитов оказались прямо связанными с суммарным содержанием ненасыщенных ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, эритроцитарным уровнем дигомо-γ-линоленовой кислоты (r=0,205, p=0,046) и обратно – с содержанием С15:0 (r= -0,224, p=0,028), С17:0 (r= -0,151, p=0,039) и олеиновой кислоты С18:1; c9 (r= -0,206, p=0,045).

Заключение. Выявленные ассоциации свидетельствуют о зависимости структурно-функциональных параметров эритроцитов от уровней и соотношений жирных кислот в их мембранах, сыворотке крови. Ухудшение реологических свойств крови у пациентов с жировой болезнью печени является фактором, ассоциированным с нарастанием гипоксии в ткани печени с потенциалом фиброгенеза и прогрессирования. Возможность модулировать электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов с помощью воздействия жирных кислот, в том числе диетических, определяет новые дополнительные таргеты лечения пациентов с жировой болезнью печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая болезнь печени, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, сыворотка, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, ассоциации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024–0004).

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

Physico-chemical properties of erythrocytes in patients with fatty liver disease

M. V. Kruchinina^{1,2}, M. F. Osipenko², A. A. Gromov¹, R. A. Bukarev¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to study the associations of viscoelastic, electrical parameters of red blood cells and levels of fatty acids in their membranes and blood serum in patients with fatty liver disease.

Materials and methods. 84 men (average age 48.4±13.9 years) with fatty liver disease (FLD) of various origins (alcoholic, non-alcoholic, mixed-alcohol + metabolic) with fibrosis grade 0–1 (FibroScan® 502 (Echosens, France) were examined. According to the test data from NashTest, AshTest as part of FibroMax, and ActiTest as part of FibroTest (BioPredictive, France), minimal necroinflammatory activity was found in 44 patients, and

pronounced activity in 40 patients. The study of the electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes was carried out using dielectrophoresis in an inhomogeneous alternating electric field using an electro-optical cell detection system. The content of fatty acids (FA) in the membranes of erythrocytes and blood serum was determined using gas chromatography/mass spectrometry (Agilent 7000B (USA).

Results. When analyzing the associations between the electrical, viscoelastic parameters of red blood cells and the levels of fatty acids in their membrane and blood serum, it was found that the indicators of red blood cells reflecting their ability to deform (amplitude of deformation at a frequency of 10^6 Hz, degree of deformation at a frequency of 0.5×10^6 Hz), the state of the membranes (capacity), the amount of surface charge (dipole moment, velocity movement of cells to the electrodes), resistance of red blood cells (polarizability at different frequencies of the electric field, relative polarizability) directly correlated with the levels of omega-3 PUFA in erythrocyte membranes, blood serum, both their total content and concentrations of individual FAs (eicosapentaenoic, docosapentaenoic, docosahexaenoic), the level of monounsaturated oleic FA, as well as two saturated FAs (pentadecanoic, margaric). On the contrary, there are associations with the predominant part of saturated FAs, both individual (especially highly reliable – palmitic, stearic), and the total content of monounsaturated, unsaturated, including polyunsaturated, ratios of omega-6/omega-3 PUFA, SFA/UFA, SFA/PUFA turned out to be the opposite. The summarized rigidity of cells with high binding strength and statistical significance was associated with the erythrocyte content of palmitic acid (C 16:0) ($r=0.674$, $p<0.000001$), stearic acid (C 18:0) ($r=0.443$, $p<0.000006$), linoleic acid (C 18:2n-6) ($r=0.345$, $p=0.0006$), total saturated fat content ($r=0.640$, $p<0.000001$), omega-6/omega-3 PUFA ratios ($r=0.605$, $p<0.000001$), SFA/PUFA ($r=0.428$, $p=0.000015$). The closest correlations for the level of membrane electrical conductivity were with erythrocyte levels of palmitic ($r=0.551$, $p<0.000001$), linoleic ($r=0.470$, $p=0.000042$), total contents of saturated ($r=0.484$, $p<0.000001$), unsaturated ($r=0.468$, $p<0.000001$), monounsaturated ($r=0.504$, $p<0.000001$), omega-6 PUFA ($r=0.414$, $p=0.00003$), as well as with the omega-6/omega-3 PUFA ratio ($r=0.568$, $p<0.000001$). For the erythrocyte aggregation index, associations of high strength and statistical significance were found in relation to erythrocyte concentrations of palmitic acid (C 16:0) ($r=0.691$, $p<0.000001$), stearic acid (C 18:0) ($r=0.486$, $p<0.000001$), total SFA content ($r=0.672$, $p<0.000001$), ratios of omega-6/omega-3 PUFA ($r=0.611$, $p<0.000001$), SFA/UFA ($r=0.475$, $p<0.000001$), SFA/PUFA ($r=0.478$, $p<0.000001$). The indices of erythrocyte destruction were directly related to the total content of unsaturated FA in both erythrocyte membranes and blood serum, the erythrocyte level of digomo-γ-linolenic acid ($r=0.205$, $p=0.046$) and inversely to the content of C 15:0 ($r=-0.224$, $p=0.028$), C 17:0 ($r=-0.151$, $p=0.039$) and oleic acid C 18:1; c9 ($r=-0.206$, $p=0.045$).

Conclusion. The revealed associations indicate the dependence of the structural and functional parameters of red blood cells on the levels and ratios of fatty acids in their membranes and blood serum. Deterioration of the rheological properties of blood in patients with fatty liver disease is a factor associated with an increase in hypoxia in liver tissue with the potential for fibrogenesis and progression. The ability to modulate the electrical, viscoelastic parameters of red blood cells by exposure to fatty acids, including dietary ones, defines new additional treatment targets for patients with fatty liver disease.

KEYWORDS: fatty liver disease, fatty acids, erythrocyte membranes, serum, electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, associations.

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

Funding source. The work was carried out under the State assignment within the framework of the budget theme «Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention», 2024–2028 (FWNR-2024–0004).

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

Список сокращений

АЖБП – алкогольная жировая болезнь печени
ЖБП – жировая болезнь печени
ЖК – жирная кислота
МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НЖК – насыщенные жирные кислоты
ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

Введение

В настоящее время жировая болезнь печени (ЖБП) рассматривается как континуум патологии печени от простого стеатоза (при котором единственным изменением является накопление жира в гепатоцитах) через стеатогепатит к циррозу [1]. Стеатогепатит является прогрессирующим поражением, при котором стеатоз осложняется гепатоцеллюлярным повреждением, проявляющимся в виде баллонной дегенерации и гиалина Маллори, долькового воспаления и фиброза [2, 3]. Вероятно, микросудистые изменения при стеатозе являются вторичными по отношению к накоплению липидов и окислительному стрессу в паренхиматозных клетках печени. Жировая печень чрезвычайно чувствительна к ишемически-реперфузионному повреждению, в том числе из-за склонности ненасыщенных жирных кислот подвергаться перекисному окислению липидов под воздействием активных форм кислорода (ROS) [4, 5].

На микроциркуляторном уровне структурно-функциональные свойства эритроцитов играют ключевую роль, поскольку от их способности к деформации, склонности к образованию агрегатов, гемолизу зависит степень гипоксии в ткани печени [6], которая, в свою очередь, является фактором фиброгенеза [7]. Вязкоупругие параметры эритроцитов в значительной степени модулируются жирными кислотами [8, 9]. Жирные кислоты плазмы крови встраиваются в структуру мембран эритроцитов, существенно влияя на его функции [8, 10]. Взаимосвязи

между параметрами эритроцитов и разными классами жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови изучены недостаточно. Возможно предположить, что жирные кислоты могут улучшить реологические свойства клеток красной крови с последующим снижением степени гипоксии ткани печени. В ранее проведенной серии работ было показано, что клетки красной крови пациентов с ЖБП имели больше морфологических изменений, меньшую деформируемость, более измененную структуру мембран (сниженная емкость, повышенная электропроводность), сниженный поверхностный заряд (отражаемый скоростью движения клеток к электродам и дипольным моментом), склонность к образованию агрегатов, к гемолизу на разных частотах электрического поля, чем у лиц группы сравнения ($p<0,0001-0,05$). Наиболее выраженные отклонения электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов установлены при ЖБП алкогольного и смешанного (метаболический + алкоголь) генеза [11–15].

Цель исследования – изучить ассоциации вязкоупругих, электрических параметров эритроцитов, уровней жирных кислот их мембран и сыворотки крови у пациентов с ЖБП.

Материалы и методы

Обследовано 84 мужчины с ЖБП различного генеза (алкогольный, неалкогольный, смешанный, т.е. алкогольный + метаболический), средний возраст $48,4 \pm 13,9$ года.

Обследование включало сбор анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные исследования для оценки состояния заболевания по клиническим показаниям. ЖБП диагностирована с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости в соответствии с УЗИ-критериями патологии [16]. Диагноз был подтвержден значениями индекса стеатоза печени FLI (Fatty liver index), превышающими 60.

Критерии диагноза НАЖБП соответствовали Российским клиническим рекомендациям. [16]. Пациенты эпизодически (1–4 раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя, в среднем $15,8 \pm 3,9$ г в сутки в пересчете на чистый этанол, или не потребляли спиртные напитки вообще. Данные опросников AUDIT, CAGE, биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП.

Алкогольный генез ЖБП устанавливался в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Алкогольная болезнь печени у взрослых» [17]. Разовая доза потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол составляла >60 г и недельная >420 г [10]. Смешанная этиология (метаболическая + алкогольная) диагностировалась в случае регулярного потребления алкоголя пациентами с проявлениями метаболического синдрома согласно Рекомендациям экспертов ВНОК [18]. У пациентов данной группы разовая и недельная дозы этанола не превышали 60 и 420 г соответственно [9].

У больных с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза выявлены проявления метаболического синдрома – в качестве основного критерия абдоминальный тип ожирения; как дополнительные критерии – артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев – одного основного и двух дополнительных [18].

В процессе обследования у пациентов были исключены другие причины ЖБП.

Степень воспалительной активности у пациентов с неалкогольной и алкогольной ЖБП была определена с помощью сывороточных тестов NashTest, AshTest в составе FibroMax; при смешанном генезе ЖБП был использован ActiTest в составе FibroTest (BioPredictive, Франция) [19, 20].

В соответствии с данными тестов у 44 пациентов установлена минимальная воспалительная активность, которую рассматривали как пациентов со стеатозом печени; у 40 пациентов – выраженная активность – пациенты со стеатогепатитом. В группе со стеатозом печени оказалось 11 пациентов с АЖБП (25%), 10 мужчин с НАЖБП (22,7%) и 23 пациента с ЖБП смешанного генеза (52,3%). В группу со стеатогепатитом включены 12 пациентов с АЖБП (30%), 10 – с НАЖБП (25%) и 18 человек со смешанным генезом заболевания (45%). В обеих группах преобладали пациенты с ЖБП смешанного генеза. У всех обследованных методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) [21] определена степень выраженности фиброза печени, которая не превышала первую.

Исследование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов проведено с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) с помощью электрооптической системы детекции клеток [22]. Содержание жирных кислот (ЖК) в мембранах эритроцитов

и сыворотки крови определено с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B, США). Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец [23].

Применялась комплексная статистическая обработка, включая метод Volcano plot, дискриминантный анализ на основе ортогональных наименьших квадратов, ROC-анализ. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков), ранговые корреляции по Спирману рассчитаны для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению или принадлежащих к интервальной шкале.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе.

Результаты

Установлено более высокое содержание ряда насыщенных (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных (пальмитолеиновой, олеиновой, элаидиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), линолевой кислоты, соотношения омега-6 к омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с НАЖБП печени по сравнению с группой контроля ($p=0,0000065-0,03$). Напротив, уровни двух насыщенных жирных кислот – арахидиновой, стеариновой, омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты – докозагексаеновой, суммарного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой, суммарного уровня всех омега-3 ПНЖК и отношения НЖК/ПНЖК оказались ниже у больных с НАЖБП, чем у здоровых мужчин ($p=0,004-0,05$). Анализ индексов жирных кислот, отражающих их метаболизм, выявил повышение активности элонгазы (белка ELOVL6) – C18:0/C16:0 ($p<0,001$), показателя липогенеза de novo – C16:0/C18:2n-6 ($p=0,03$) и снижение активности стеарил-КоА-дегидрогеназы 1 (C16:1;7/C16:0 – $p=0,004$; C18:1; c9/C18:0 – $p<0,0001$), дельта-5-дегидрогеназы (C20:4n-6/C20:3n-6) ($p=0,022$) у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля [24].

У пациентов с алкогольной ЖБП установлено более высокое содержание ряда насыщенных жирных кислот (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, альфа-линоленовой ЖК у пациентов с АЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация насыщенной ЖК – арахидиновой, докозагексаеновой (омега-3), суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега-3 ПНЖК, суммарный уровень всех омега-3 ПНЖК оказались ниже у больных АЖБП, чем у здоровых мужчин [25].

У пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) установлены более высокие уровни пальмитолеиновой ($p=0,02-0,03$), пентадекановой ($p=0,05$), отношения омега-6 к омега-3 ПНЖК ($p=0,03$) и, напротив, более низкие – докозагексаеновой ($p=0,0002$), суммарного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот ($p=0,0007$), общего содержания всех омега-3 ПНЖК ($p=0,001$) в мембранах эритроцитов [26].

Амплитуда деформации клеток на частоте 10^6 Гц, степень деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, емкость мембран клеток, величина дипольного момента и скорость движения клеток к электродам прямо коррелировали с уровнями омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови как их суммарным содержанием, так и концентрациями отдельных ЖК (эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой), уровнем мононенасыщенной олеиновой ЖК, а также двух насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой).

Из насыщенных ЖК наиболее сильные связи выявлены между электрическими, вязкоупругими параметрами и уровнями пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови. Так, эритроцитарные концентрации C16:0 высокодостоверно и прямо коррелировали с обобщенным показателем жесткости ($r=0,674$, $p<0,000001$), электропроводностью мембран ($r=0,551$, $p<0,000001$) и обратно – с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,646$, $p<0,000001$), степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,502$, $p<0,000001$), величиной дипольного момента ($r=-0,551$, $p<0,000001$), скоростью движения клеток к электродам ($r=-0,521$, $p<0,000001$), а сывороточный уровень кислоты коррелировал с емкостью клеток ($r=-0,284$, $p<0,005$).

Связи эритроцитарного уровня стеариновой кислоты (C18:0) также были прямыми с показателем жесткости клеток ($r=0,443$, $p<0,000006$), электропроводностью ($r=0,262$, $p<0,01$) и обратными с величинами амплитуды деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,527$, $p<0,000001$), степени деформации клеток на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,469$, $p<0,000001$), дипольного момента ($r=-0,470$, $p<0,000001$), скорости движения клеток к электродам ($r=-0,507$, $p<0,000001$). Подобный тренд отмечен для ассоциаций других насыщенных ЖК (C12:0, C14:0, C20:0) и суммарного содержания насыщенных ЖК.

Для двух насыщенных ЖК выявлен иной характер связи с вязкоупругими параметрами эритроцитов. Эритроцитарный уровень пентадекановой ЖК (C15:0) обратно коррелировал с обобщенным показателем жесткости ($r=-0,331$, $p<0,001$), электропроводностью ($r=-0,389$, $p=0,000096$).

Суммарное содержание ненасыщенных жирных кислот оказалось прямо связанным с величинами обобщенной жесткости эритроцитов, электропроводности клеток и обратно – с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц, степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, емкостью мембран, дипольным моментом и скоростью движения клеток к электродам. Вышеописанный тренд ассоциаций отмечен в отношении суммарного содержания моно- и полиненасыщенных жирных кислот.

Ассоциации уровней отдельных ЖК с вязкоупругими параметрами эритроцитов отличались от основной тенденции для данного класса жирных кислот. Так, для мононенасыщенной элаидиновой ЖК (C18:1; t9) установлены прямые связи эритроцитарных уровней с величиной обобщенного показателя жесткости ($r=0,219$, $p=0,033$), электропроводности ($r=0,301$, $p=0,003$) и обратные – сывороточного содержания ЖК с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,206$, $p=0,044$), степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,290$, $p=0,004$), дипольным

моментом ($r=-0,319$, $p=0,0016$) и скоростью движения клеток к электродам ($r=-0,198$, $p=0,054$). Для мононенасыщенной олеиновой кислоты (C18:1; c9) выявлены инверсные ассоциации с вязкоупругими, электрическими параметрами по сравнению с группой МНЖК в целом. Обобщенный показатель жесткости эритроцитов обратно коррелировал с уровнями этой кислоты как в мембранах эритроцитов ($r=-0,393$, $p=0,000081$), так и в сыворотке крови ($r=-0,306$, $p=0,0025$), а электропроводность была обратно связана с эритроцитарным содержанием C18:1; c9 ($r=-0,489$, $p<0,000001$).

Суммарное содержание омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов прямо коррелировало с обобщенным показателем жесткости эритроцитов ($r=0,346$, $p=0,00058$), электропроводностью ($r=0,414$, $p=0,00003$). Суммарное содержание омега-6 ПНЖК в сыворотке крови оказалось обратно связанным с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($r=-0,259$, $p=0,011$), степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=-0,220$, $p=0,032$), емкостью мембран ($r=-0,229$, $p=0,0032$), дипольным моментом ($r=-0,234$, $p=0,022$) и скоростью движения клеток к электродам ($r=-0,257$, $p=0,007$).

При анализе ассоциаций уровней отдельных жирных кислот с вязкоупругими параметрами эритроцитов установлено, что большая часть корреляций относилась к концентрациям жирных кислот в мембранах эритроцитов. Для сывороточных уровней отдельных ЖК установлены обратные связи со степенью деформации эритроцитов на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, с величиной дипольного момента.

Наибольшее число корреляций установлено между уровнем линолевой кислоты (C18:2n-6) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови и электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов. Более высокий уровень линолевой кислоты в сыворотке крови коррелировал с утолщением мембран и снижением их емкости ($r=-0,326$, $p=0,0012$), а также электрического заряда клеток, отражаемого величинами дипольного момента ($r=-0,241$, $p=0,018$), скорости движения клеток к электродам ($r=-0,299$, $p=0,003$).

Анализ ассоциаций омега-3 ПНЖК с вязкоупругими параметрами эритроцитов выявил преобладающее число корреляций с эритроцитарными концентрациями жирных кислот.

Отдельные омега-3 ПНЖК продемонстрировали наличие положительных ассоциаций их эритроцитарных уровней со способностью эритроцитов к деформации (концентрация эйкозапентаеновой кислоты прямо коррелировала с амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц, степенью деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц ($r=0,208$, $p=0,043$; $r=0,206$, $p=0,044$ соответственно), величиной дипольного момента ($r=0,229$, $p=0,025$). Содержание трех омега-3 ПНЖК было позитивно ассоциировано с емкостью мембран эритроцитов ($r=0,238$, $p=0,019$ для C20:5n-3; $r=0,319$, $p=0,0016$ для C22:5n-3; $r=0,341$, $p=0,00072$ для C22:6n-3).

Наибольшее количество корреляций выявлено между сывороточными уровнями α -линоленовой кислоты C18:3n-3 и вязкоупругими параметрами эритроцитов.

Соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК проявили общую тенденцию ассоциаций с вязкоупругими, электрическими параметрами

эритроцитов – прямые ассоциации с обобщенным показателем жесткости, электропроводностью и обратные – с показателями, отражающими деформируемость эритроцитов, их структуру и поверхностный заряд.

Индекс агрегации эритроцитов оказался ассоциированным с содержанием большей части жирных кислот как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови. Среди насыщенных ЖК наиболее сильные связи с агрегацией эритроцитов установлены в отношении их суммарного содержания в мембранах клеток – $r=0,672$, $p<0,000001$, уровней пальмитиновой C16:0 – $r=0,691$, $p<0,000001$, стеариновой ЖК C18:0 – $r=0,486$, $p<0,000001$. Прямые связи средней и высокой силы выявлены между индексом агрегации и эритроцитарными соотношениями НЖК/ННЖК ($r=0,475$, $p<0,000001$), НЖК/ПНЖК ($r=0,478$, $p<0,000001$), омега-6/омега-3 ПНЖК ($r=0,611$, $p<0,000001$).

Избыточный гемолиз эритроцитов на двух частотах электрического поля – 10^6 Гц и 10^5 Гц коррелировал с уровнями ограниченного количества жирных кислот, преимущественно мембран эритроцитов. Корреляции для двух других насыщенных ЖК оказались обратными. Суммарное содержание ненасыщенных ЖК прямо ассоциировало со степенью гемолиза.

Показатель поляризуемости клеток тесно связан с резистентностью эритроцитов, а относительная поляризуемость отражает адаптационные возможности эритроцитов. Величины поляризуемости обратно коррелировали с суммарным содержанием НЖК в мембранах эритроцитов.

Выявлены прямые связи соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов с поляризуемостью на частоте 10^5 Гц – $r=0,341$, $p=0,0007$; в сыворотке крови – с поляризуемостью на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц – $r=-0,203$, $p=0,048$.

Обсуждение

ЖБП – самая распространенная патология в мире. От НАЖБП страдают более 25 % населения планеты [27]. Исследования в области изучения патогенеза НАЖБП указывают на гипотезу множественных факторов [28]. Однако по-прежнему необходимы надежные биомаркеры для диагностики, определения стадии, прогнозирования и мониторинга реакции на лечение [29]. Эритроциты вносят значительный вклад в патогенетические механизмы иммунометаболических заболеваний из-за отсутствия у них органелл, циркуляции по всему организму, участия в транспортировке липидов [30] и эволюционно сохраненной иммуномодулирующей активности [31–35]. Возможно, эритроциты опосредуют взаимодействие между метаболической и иммунной системами [36]. Есть доказательства провоспалительной роли эритроцитов в контексте системного метаболизма. Benson T. W. et al. [37] показали увеличение количества активных форм кислорода (АФК) в эритроцитах, что может усиливать воспаление печени и развитие фиброза.

Другие исследования показали, что изменение текучести мембран эритроцитов [38–40] позволяет оценить возможные изменения липидного профиля [40–43].

В патологических условиях перекисное окисление липидов является механизмом, с помощью которого клетки реагируют на АФК [43]. Наиболее подвержены перекисному окислению жирные кислоты с большим количеством

двойных связей, такие как полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в клеточных мембранах [44]. Мембрана эритроцитов может быть достоверным биомаркером состава жирных кислот.

Изменение жирнокислотного профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови ассоциировано со сдвигами их электрических, вязкоупругих характеристик. Выявленное нами ранее снижение деформируемости эритроцитов на высоких частотах электрического поля на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости, жесткости клеток [11] коррелировало с высокой силой связи с суммарным содержанием насыщенных, ненасыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, их соотношениями и отдельными жирными кислотами разных классов. Данные по повышению жесткости эритроцитов у пациентов с диффузной патологией печени, влияющей на микрососудистое кровообращение в ткани печени и способствующей прогрессированию заболевания, описаны в целом ряде работ [6, 45, 46].

Сниженная способность к деформации ассоциирована со снижением высвобождения АТФ, внутриэритроцитарного оксида азота, снижением образования NO эндотелиальными клетками, со сниженным высвобождением кислорода в ткани печени и вазоконстрикцией, нарастанием тканевой гипоксии [47]. Гепатоциты при ЖБП проявляли более высокую чувствительность к гипоксии, что тесно связано с фактором, индуцируемым гипоксией, HIF-2 α . Гены β -окисления жирных кислот (CPT1a, CPT2a, ACOX1 и ACOX2) были подавлены гипоксией, которая приводила к активации генов липогенеза, включая LXRa, FAS и SCD 1. Подавление β -окисления жирных кислот и индукции липогенеза в печени, связанное с избыточной экспрессией HIF-2 α , вызванной гипоксией, оказалось фактором прогрессирования ЖБП [48].

Обнаружены тесные прямые корреляции суммарного содержания НЖК, особенно пальмитиновой, стеариновой, с показателем обобщенной жесткости, электропроводности, индекса агрегации и обратные – с амплитудой деформации клеток на высоких частотах электрического поля, емкостью, показателями, отражающими поверхностный заряд клеток (дипольным моментом, скоростью движения клеток к электродам) и резистентность эритроцитов (поляризуемость). Липотоксичность при ЖБП связывают именно с пальмитиновой, стеариновой насыщенными ЖК [49]. Вероятно, модификация структуры мембран эритроцитов с повышенными уровнями этих насыщенных ЖК оказывает влияние на поверхностный заряд мембран, трансмембранный транспорт, активность мембраносвязанных ферментов [22].

Эффект других насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой) на электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов оказался противоположным. Эти две насыщенные жирные кислоты улучшали реологические параметры эритроцитов. Их протективный эффект показан в отношении развития стеатогепатита и прогрессирования фиброза печени [50–53]. Возможно, один из механизмов их защитного эффекта в отношении сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний связан с улучшением электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов.

Ненасыщенные жирные кислоты оказались обратно связанными с показателями деформируемости эритроцитов, ассоциируясь с большей склонностью к образованию агрегатов на фоне более низкого поверхностного заряда и гемолизу [54, 55]. Наши данные согласуются с результатами Banerjee A. et al., которые показали сохранение архитектуры цитоскелета эритроцитов, активности мембраносвязанных ферментов, структуры гемоглобина в присутствии олеиновой кислоты [56]. Показано снижение деформируемости эритроцитов вследствие активации перекисного окисления липидов [57], что отражает увеличение запрограммированной гибели клеток в ответ на серьезный оксидантный стресс [58].

Негативное влияние высоких доз ПНЖК на способность эритроцитов к деформации было показано Kim C. Y. et al. в экспериментах на мышах, в то время как низкие дозы оказывали позитивный эффект [55].

Противоположны эффекты омега-6 и омега-3 ПНЖК на вязкоупругие и электрические параметры эритроцитов. Если уровни омега-6 ПНЖК были ассоциированы со снижением амплитуды деформации, повышением обобщенной жесткости, снижением емкости, дипольного момента, скорости движения клеток к электродам, повышением склонности к агрегации, гемолизу, то эффект омега-3 ПНЖК был инверсным [54, 59].

Гидрофильная перекись водорода может напрямую проникать через мембрану эритроцита и окислять гемоглобин до феррилгемоглобина [60]. Окисление гемовых белков до ферриловых видов пероксидами считается инициатором многих реакций перекисного окисления липидов и липидной псевдопероксидазной реакции [61]. Хлорноватистая кислота окисляет глутатион и SH-группы мембранных белков и увеличивает осмотическую хрупкость эритроцитов, обуславливая избыточный гемолиз клеток. Она также вызывает деформацию клеточной мембраны с изменением ее емкости посредством окисления липидов [62].

ПНЖК жирные кислоты могут быть ферментативно (липоксигеназа, LOX) или спонтанно (перекисное окисление) модифицированы в биоактивные липиды, которые известны как оксипирины. Оксипирины, полученные из омега-6 ПНЖК, являются провоспалительными, тогда как оксипирины, полученные из омега-3 ПНЖК, являются проразрешающими [63, 64]. Соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК является важным фактором, влияющим на баланс между генерацией провоспалительных и противовоспалительных молекул оксипиринов.

Следует принимать во внимание влияние на реологические свойства эритроцитов эндогенных липидных медиаторов – эндоканнабиноидов. Все функции, модулируемые эндоканнабиноидами, связаны с гемореологическими процессами. Так, эндоканнабиноид анандамид повышает активность цитозольного Ca^{2+} эритроцитов, что приводит к сморщиванию клеток и нарушению целостности клеточной мембраны зрелых эритроцитов с избыточным гемолизом, а затем вызывает эритроцитоз [65].

Ассоциации омега-3 ПНЖК с реологическими параметрами эритроцитов касались прямых связей с амплитудой деформации, дипольным моментом, скоростью движения к электродам, емкостью, относительной поляризуемостью

и обратными – с обобщенной жесткостью, электропроводностью, индексами агрегации и деструкции. Наибольшее число ассоциаций выявлено для альфа-линоленовой и эйкозапентаеновой ЖК.

Включение омега-3 ПНЖК в мембраны клеток и оргanelл может влиять на их биофизические свойства, включая текучесть, толщину и деформируемость эритроцитов. Омега-3 ПНЖК изменяют свойства (размер и состав) липидных рафтов, которые являются функциональными микродоменами мембран, богатых холестерином, сфинголипидами и ацильными цепями насыщенных жирных кислот, что приводит к модуляции взаимодействия белок-белок, кинетике ионных каналов, сигнальных процессов и транспорта белков. Физиологический эффект омега-3 ПНЖК также проявляется путем прямого взаимодействия с мембранными каналами и некоторыми другими белками, участвующими во внутриклеточных сигнальных процессах (белок G120, ядерные рецепторы и факторы транскрипции), тем самым влияя на регуляцию генов [66].

Гемолиз считается высокотоксичным, поскольку свободный гем может вызывать различные прооксидантные и провоспалительные действия [67]. Внеклеточный гемоглобин связывает оксид азота и, таким образом, усиливает адгезию/агрегацию тромбоцитов и активацию эндотелиальных клеток [68]. Свободный гем также генерирует активные формы кислорода, повышает активность гемоксигеназы и непосредственно активирует макрофаги и эндотелиальные клетки [69], оказывая дополнительные повреждающие эффекты в ткани печени. Прямые ассоциации индекса деструкции с суммарным содержанием ненасыщенных ЖК, в том числе омега-6 ПНЖК – дигомо-γ-линоленовой кислоты, вероятно, обусловлены индуцированным окислительным стрессом, снижающим резистентность клеток.

Заключение

Таким образом, показатели эритроцитов, отражающих их способность к деформации (амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, степень деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц), состояние мембран (емкость), величину поверхностного заряда (дипольный момент, скорость движения клеток к электродам), резистентность эритроцитов (поляризуемость на разных частотах электрического поля, относительная поляризуемость), прямо коррелировали с уровнями омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови, как их суммарным содержанием, так и концентрациями отдельных ЖК (эйкозапентаеновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой), уровнем мононенасыщенной олеиновой ЖК, а также двух насыщенных ЖК (пентадекановой, маргариновой). Напротив, ассоциации с преобладающей частью насыщенных ЖК, как отдельных (особенно высоко достоверно – с пальмитиновой, стеариновой), так и суммарным содержанием, мононенасыщенных, ненасыщенных (полиненасыщенных, соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК) оказались обратными.

Обобщенный показатель жесткости клеток с высокой силой связи и статистической значимости был связан с содержанием пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0),

линолевой (C18:2n-6), суммарным содержанием насыщенных ЖК, соотношениями омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ПНЖК.

Величины электропроводности мембран клеток тесно коррелировали с эритроцитарными концентрациями пальмитиновой, линолевой жирных кислот, с суммарными содержаниями насыщенных, ненасыщенных, мононенасыщенных, омега-6 ПНЖК, а также с отношением омега-6/омега-3 ПНЖК.

Для индекса агрегации эритроцитов ассоциации высокой силы и статистической значимости выявлены в отношении эритроцитарных концентраций пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), суммарного содержания НЖК, соотношений омега-6/омега-3 ПНЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК.

Индексы деструкции эритроцитов оказались прямо связанными с суммарным содержанием ненасыщенных ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, эритроцитарным уровнем дигомо-γ-линоленовой кислоты и обратно – с содержанием C15:0, C17:0 и олеиновой кислоты C18:1; c9.

Выявленные ассоциации свидетельствуют о зависимости структурно-функциональных параметров эритроцитов от уровней и соотношений жирных кислот в их мембранах, сыворотке крови. Ухудшение реологических свойств крови у пациентов с ЖБП является фактором, ассоциированным с нарастанием гипоксии в ткани печени с потенциалом фиброгенеза и прогрессирования. Возможность модулировать электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов с помощью воздействия жирных кислот, в том числе диетических, определяет новые дополнительные таргеты лечения пациентов с данной патологией.

Список литературы / References

- Maev IB, Andreev DN, Kucheryavyy Yu A. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 325–332.
- Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy Yu A. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 325–332. [In Russ.]. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532
- Sharma B, John S. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). 2023 Apr 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 29262166.
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatal Commun*. 2020 Jan 14; 4 (4): 478–492. DOI: 10.1002/hep4.1479
- Patrino D, De Stefano N, Vissio E, et al. How to Preserve Steatotic Liver Grafts for Transplantation. *J Clin Med*. 2023 Jun 12; 12 (12): 3982. DOI: 10.3390/jcm12123982
- Ramallo FS, Fernandez-Monteiro I, Rosello-Catafau J, Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras*. 2006; 21 Suppl 1: 48–53. DOI: 10.1590/s0102-86502006000700012
- Brun JF, Varlet-Marie E, Myzko J, et al. Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis. *Metabolites*. 2021 Dec 21; 12 (1): 4. DOI: 10.3390/metabo12010004
- Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Jun; 291 (6): 684–92. DOI: 10.1002/ar.20715
- Kim CY, Johnson H, Peltier S, et al. Deuterated Linoleic Acid Attenuates the RBC Storage Lesion in a Mouse Model of Poor RBC Storage. *Front Physiol*. 2022 Apr 26; 13: 868578. DOI: 10.3389/fphys.2022.868578
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1; 78 (6): 1966–1986. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
- Yuan T, Cong Y, Meng J, et al. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions. *J Surg Res*. 2017 May 1; 211: 14–20. DOI: 10.1016/j.jss.2016.11.060
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В., Громов А.А. Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2023; 7 (5): 249–257.
- Kruchinina MV, Parulikova MV, Belkovets AV, Gromov AA. Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease. *RMJ. Medical Review*. 2023; 7 (5): 249–257. [In Russ.]. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2
- Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Жировая болезнь печени смешанного генеза: особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2023; 9: 185–196.
- Kruchinina MV, Belkovets AV, Parulikova MV, Gromov AA. Fatty liver disease of mixed genesis: features of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences*. 2023; 9: 185–196. [In Russ.]. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.09.13
- Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Громов А.А. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (3): 38–52.
- Kruchinina MV, Osipenko MF, Parulikova MV, Gromov AA. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in diagnostic models for differentiating fatty liver disease of mixed genesis from non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2024; 34 (3): 38–52. [In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1215-3218
- Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В. и др. Диагностические модели для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза. Медицинский совет. 2024; 18 (15): 82–95.
- Kruchinina MV, Osipenko MF, Parulikova MV, et al. Diagnostic models for differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis. *Medical Council*. 2024; 18 (15): 82–95. [In Russ.]. DOI: 10.21518/ms2024-397
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Першина Н.Е., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. Атеросклероз. 2022; 18 (4): 362–380.
- Kruchinina MV, Parulikova MV, Pershina NE, Kruchinina EV. Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men. *Atherosclerosis*. 2022; 18 (4): 362–380. [In Russ.]. DOI: 10.5272/2078-256X-2022-18-4-362-380
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (4): 104–140.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022; 32 (4): 104–140. [In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (10.01.2022) / Утв. Минздравом РФ URL: http://disuria.ru/_id/12/1219_kr21k70MZ.pdf [дата обращения: 12.05.2024]. Текст: электронный.
- Alcoholic liver disease (ALD) in adults. Clinical guidelines. 2021–2022–2023 (10.01.2022) / Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation URL: http://disuria.ru/_id/12/1219_kr21k70MZ.pdf [date accessed: 12.05.2024]. Text: electronic. [In Russ.].
- Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (2). Recommendations of the VNOK experts on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009; 6 (2). [In Russ.].
- Munteanu M, Tinikos D, Anstee Q, et al. FIP Consortium and the FibroFrance Group. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct; 44 (8): 877–89. DOI: 10.1111/apt.13770
- Chen Z, Ma Y, Cai J, et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2022 Dec 1; 537: 16–25. DOI: 10.1016/j.ccca.2022.09.022
- Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 6053–6062. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
- Генералов К.В., Кручинина М.В., Сафатов А.С. и др. Диелектрофорез в медицине. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2024.
- Novosibirsk KV, Kruchinina MV, Safatov AS, et al. Dielectrophoresis in medicine. *Novosibirsk: Offset-TM LLC*, 2020. [In Russ.].
- Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудников Я.И. и др. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 5 (2): 50–61.
- Kruchinina MV, Kruchinin VN, Prudnikova Ya I, et al. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*. 2018; 5 (2): 50–61. [In Russ.]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Возможности метода диелектрофореза эритроцитов в дифференцировании жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин. Атеросклероз. 2020; 16 (4): 27–42.
- Kruchinina MV, Parulikova MV, Kurilovich SA, et al. Potential of the erythrocyte dielectrophoresis method in differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis in men. *Atherosclerosis*. 2020; 16 (4): 27–42. [In Russ.]. DOI: 10.15372/ATER20200404
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В. и др. Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза. Медицинский совет. 2023; 17 (18): 146–158.
- Kruchinina MV, Parulikova MV, Belkovets AV, et al. Features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic genesis. *Medical Council*. 2023; 17 (18): 146–158. [In Russ.]. DOI: 10.21518/ms2023-391
- Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза. Атеросклероз. 2023; 19 (4): 350–368.
- Kruchinina MV, Belkovets AV, Parulikova MV, Gromov AA. Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of mixed genesis. *Atherosclerosis*. 2023; 19 (4): 350–368. [In Russ.]. DOI: 10.5272/2078-256X-2023-19-2-350-368
- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 5; 5: 16. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzidis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug; 65 (8): 1038–48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
- Long MT, Gandhi S, Loomba R. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020 Oct; 111 (S): 154259. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154259
- Dushianthan A, Cusack R, Koster G, et al. Insight into erythrocyte phospholipid molecular flux in healthy humans and in patients with acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2019 Aug 27; 14 (8): e0221595. DOI: 10.1371/journal.pone.0221595

31. Anderson HL, Brodsky IE, Mangalmurti NS. The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity. *J Immunol*. 2018 Sep 1; 201 (5): 1343–1351. DOI: 10.4049/jimmunol.1800565
32. Papadopoulos C, Tentis I, Anagnostopoulos K. Red Blood Cell Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Marker and Mediator of Molecular Mechanisms. *Maedica (Bucur)*. 2020 Dec; 15 (4): 513–516. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.4.513
33. Papadopoulos C, Tentis I, Anagnostopoulos K. Erythrocytes Contribute to the Immunometabolic Cross-Talk. *Immunometabolism*. 3 (2): e210015, April 2021. DOI: 10.20900/immunometab20210015
34. Sun K, Zhang Y, D'Alessandro A, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes erythrocyte glycolysis and oxygen release for adaptation to high-altitude hypoxia. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12086. DOI: 10.1038/ncomms12086
35. Sun K, D'Alessandro A, Ahmed MH, et al. Structural and Functional Insight of Sphingosine 1-Phosphate-Mediated Pathogenic Metabolic Reprogramming in Sickle Cell Disease. *Sci. Rep*. 2017; 7: 15281. DOI: 10.1038/s41598-017-13667-8
36. Tutino V, De Nunzio V, Donghia R, et al. Significant Increase in Oxidative Stress Indices in Erythrocyte Membranes of Obese Patients with Metabolically-Associated Fatty Liver Disease. *J Pers Med*. 2024 Mar 18; 14 (3): 315. DOI: 10.3390/jpm14030315
37. Benson TW, Weintraub N, Kim HW, et al. A single high-fat meal provokes pathological erythrocyte remodeling and increases myeloperoxidase levels: Implications for acute coronary syndrome. *Lab. Investig*. 2018; 98: 1300–1310. DOI: 10.1038/s41374-018-0038-3
38. Ferreri C, Sansone A, Ferreri R, et al. Fatty Acids and Membrane Lipids in Oncology: A Cross-Road of Nutritional, Signaling and Metabolic Pathways. *Metabolites*. 2020; 10: 345. DOI: 10.3390/metab10090345
39. Abbott SK, Else PL, Atkins TA, Hulbert AJ. Fatty acid composition of membrane bilayers: Importance of diet polyunsaturated fat balance. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818: 1309–1317. DOI: 10.1016/j.bbame.2012.01.011
40. Ferreri C, Masi A, Sansone A, et al. Fatty Acids in Membranes as Homeostatic, Metabolic and Nutritional Biomarkers: Recent Advancements in Analytics and Diagnostics. *Diagnostics*. 2016; 7: 1. DOI: 10.3390/diagnostics7010001
41. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabres M, Capo X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants*. 2020; 9: 236. DOI: 10.3390/antiox9030236
42. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr. Biol*. 2014; 24: R453–R462. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
43. Olusi S. O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2002; 26: 1159–1164. DOI: 10.1038/sj.jco.0802066
44. Cazzola R, Rondanelli M, Russo-Volpe S, et al. Decreased membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid composition in overweight and obese female erythrocytes. *J. Lipid. Res*. 2004; 45: 1846–1851. DOI: 10.1194/jlr.M300509-JLR200
45. Wupperfeld D, Fricker G, Bois De Fer B, et al. Essential phospholipids decrease apoptosis and increase membrane transport in human hepatocyte cell lines. *Lipids Health Dis*. 2022 Sep 24; 21 (1): 91. DOI: 10.1186/s12944-022-01698-8
46. Jang B, Han JW, Sung PS, et al. Hemorheological Alteration in Patients Clinically Diagnosed with Chronic Liver Diseases. *J Korean Med Sci*. 2016 Dec; 31 (12): 1943–1948. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.12.1943
47. Lockwood SY, Erkal JL, Spence DM. Endothelium-derived nitric oxide production is increased by ATP released from red blood cells incubated with hydroxyurea. *Nitric Oxide*. 2014; 38: 1–7. DOI: 10.1016/j.niox.2014.02.003
48. Chen J, Chen J, Fu H, et al. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2α/PPARα pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1; 317 (4): E710–E722. DOI: 10.1152/ajpendo.00052.2019
49. Saraswathi V, Kumar N, Gopal T, et al. Lauric Acid versus Palmitic Acid: Effects on Adipose Tissue Inflammation, Insulin Resistance, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obesity. *Biology (Basel)*. 2020 Oct 22; 9 (11): 346. DOI: 10.3390/biology9110346
50. Yoo W, Gjuka D, Stevenson HL, et al. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS One*. 2017 Dec 15; 12 (12): e0189965. DOI: 10.1371/journal.pone.0189965
51. Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*. 2015 Jan 30; 20 (2): 2425–44. DOI: 10.3390/molecules20022425
52. Khaw KT, Friesen MD, Riboli E, et al. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med*. 2012; 9 (7): e1001255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001255
53. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct; 2 (10): 810–8. DOI: 10.1016/S2213-8587 (14) 70146-9
54. Yuan T, Fan WB, Cong Y, et al. Linoleic acid induces red blood cells and hemoglobin damage via oxidative mechanism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 May 1; 8 (5): 5044–52.
55. Kim CY, Larsen HJ, Spitalnik SL, et al. Low-Dose Dietary Fish Oil Improves RBC Deformability without Improving Post-Transfusion Recovery in Mice. *Nutrients*. 2023; 15: 4456. DOI: 10.3390/nu15204456
56. Banerjee A, Dey T, Majumder R, et al. Oleic acid prevents erythrocyte death by preserving haemoglobin and erythrocyte membrane proteins. *Free Radic Biol Med*. 2023 Jun; 202: 17–33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.019
57. Spengler MI, Svetaz MJ, Leroux MB, et al. Lipid peroxidation affects red blood cells membrane properties in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014; 58 (4): 489–95. DOI: 10.3233/CH-131716
58. Liu ZL, Li H, Qiang Y, et al. Computational modeling of biomechanics and bioreology of heated red blood cells. *Biophys J*. 2021 Nov 2; 120 (21): 4663–4671. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.09.038
59. Marone A, Ballantyne J. Changes in dry state hemoglobin over time do not increase the potential for oxidative DNA damage in dried blood. *PLoS One*. 2009; 4: e5110. DOI: 10.1371/journal.pone.0005110
60. Pimenova T, Pereira CP, Gehrig P, et al. Quantitative mass spectrometry defines an oxidative hotspot in hemoglobin that is specifically protected by haptoglobin. *J Proteome Res*. 2010; 9: 4061–4070. DOI: 10.1021/jp100252e
61. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009 Sep 1; 47 (5): 469–84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032
62. Wilson MT, Reeder BJ. The peroxidative activities of Myoglobin and Hemoglobin, their pathological consequences and possible medical interventions. *Mol Aspects Med*. 2022 Apr; 84: 101045. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101045
63. Chistyakov DV, Gavrilov GE, Gorianov SV, et al. Oxylipin Profiles as Functional Characteristics of Acute Inflammatory Responses in Astrocytes Pre-Treated with IL-4, IL-10, or LPS. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 5; 21 (5): 1780. DOI: 10.3390/ijms21051780
64. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 11; 20 (20): 5028. DOI: 10.3390/ijms20205028
65. Bentzen PJ, Lang F. Effect of anandamide on erythrocyte survival. *Clin. Physiol. Biochem*. 2007; 20: 1033–1042. DOI: 10.1159/000110714
66. Takić M, Ranković S, Girek Z, et al. Current Insights into the Effects of Dietary α-Linolenic Acid Focusing on Alterations of Polyunsaturated Fatty Acid Profiles in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 30; 25 (9): 4909. DOI: 10.3390/ijms25094909
67. Immenschuh S, Baumgart-Vogt E, Mueller S. Heme oxygenase-1 and iron in liver inflammation: a complex alliance. *Curr Drug Targets*. 2010 Dec; 11 (12): 1541–50. DOI: 10.2174/1389450111009011541
68. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005 Apr 6; 293 (13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653
69. Camus SM, De Moraes JA, Bonnin P, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoconstrictions in sickle cell disease. *Blood*. 2015 Jun 11; 125 (24): 3805–14. DOI: 10.1182/blood-2014-07-589283

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

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

Статья поступила / Received 09.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 16.02.2026

Принята в печать / Accepted 16.02.2026

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии¹, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней². E-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Громов Андрей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов¹. E-mail: gromov.center@rambler.ru. E-mail: gromov.center@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Букарев Рудольф Александрович, ординатор лаборатории гастроэнтерологии¹. E-mail: r.bukarev@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Кручинина Маргарита Витальевна. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

About author

Kruchinina Margarita V., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Gastroenterology Laboratory, leading researcher of Gastroenterology Laboratory¹, professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823

Osipenko Marina F., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Gromov Andrey A., PhD Med Sci, senior researcher at Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, head of the Center for Thrombosis Prevention¹. E-mail: gromov.center@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Bukarev Rudolf A., resident at the Laboratory of Gastroenterology¹. E-mail: r.bukarev@mail.ru

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kruchinina Margarita V. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Громов А.А., Букарев Р.А. Физико-химические свойства эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени. *Медицинский алфавит*. 2026; (5): 42–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-42-49>

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Gromov A.A., Bukarev R.A. Physico-chemical properties of erythrocytes in patients with fatty liver disease. *Medical alphabet*. 2026; (5): 42–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-42-49>

Гипертонус сфинктера Одди как предиктор различной патологии ЖКТ

С. В. Шелухина, М. А. Бутов, И. А. Загравская, Е. В. Маркова, О. А. Маслова, А. С. Василевская

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Ведущим и самым патогенетически обусловленным звеном терапии больных билиарными дисфункциями следует считать спазмолитики. Оптимальным выбором препарата при этом является мебеверина гидрохлорид.

Материалы и методы. В настоящем обзоре проанализированы результаты лечения 120 больных билиарными дисфункциями с применением препарата мебеверина гидрохлорид.

Результаты и заключение. Мебеверина гидрохлорид благоприятно влияет на процесс желчевыведения у больных билиарными дисфункциями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: билиарные дисфункции, мебеверина гидрохлорид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sphincter of Oddi hypertonicity as a predictor of various gastrointestinal pathologies

S. V. Sheloukhina, M. A. Butov, I. A. Zagravskaya, E. V. Markova, O. A. Maslova, A. S. Vasilevskaya

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. Spasmolytics are the leading and most pathogenetically determined component of therapy for patients with biliary dysfunction. Mebeverine hydrochloride is the optimal choice in this case.

Materials and methods. This review analyzes the results of treatment of 120 patients with biliary dysfunction using the mebeverine hydrochloride.

Results and conclusion. Mebeverine hydrochloride has a beneficial effect on the process of bile excretion in patients with biliary dysfunction.

KEYWORDS: biliary dysfunction, mebeverine hydrochloride.

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

Введение

В настоящее время именно сфинктер Одди называют ключевым звеном в формировании функциональных билиарных дисфункций [1]. Спазм или гипертонус его считаются предиктором возникновения уже органической патологии органов пищеварения [2]

Так, по данным многих литературных источников, устойчивый спазм, гипертонус сфинктера Одди обуславливают повышение давления в билиарной и панкреатической протоковой системе. Частая длительная гипертензия панкреатического протока может приводить к развитию его расширения, застою сока поджелудочной железы с последующей активацией ферментов непосредственно в протоке и аутолизу ее структуры с формированием кист, фиброза, экзокринной недостаточности, что является проявлением различных форм хронического панкреатита [3].

Гипертензия билиарной части сфинктера Одди обуславливает повышение давления в холедохе, препятствует свободному выходу желчи из желчного пузыря с формированием билиарного сладжа, а позднее – и к возможному холелитиазу с развитием желчнокаменной болезни (ЖКБ) [4]. С другой стороны, застой желчи в желчном пузыре при определенных условиях способен провоцировать его воспаление с последующим развитием холецистита [1].

Наиболее часто дисфункция сфинктера Одди является следствием холецистэктомии и проявляется нарушением тонуса сфинктера холедоха, панкреатического протока или общего сфинктера. Если больному проведена холецистэктомия,

спазм сфинктера Одди усугубляется, приводит к усилению боли. Механизм появления боли при дисфункции сфинктера Одди заключается в развитии спазма сфинктерных волокон и повышении давления в системе желчных и/или панкреатических протоков [5], поскольку нет точки приложения для действия холецистокинина, который сокращает желчный пузырь и опосредованно расслабляет сфинктер Одди. Клиническим проявлением данной патологии является постхолецистэктомический синдром (ПХЭС).

Наличие спазма сфинктера Одди приводит к недостаточному поступлению желчи и панкреатических ферментов в двенадцатиперстную кишку (ДПК), формируя клиническую картину билиарной недостаточности. [1]. Ведущими синдромами при этом являются синдромы мальдигестии и мальабсорбции. Недостаточное бактерицидное действие желчи в ДПК приводит к нарушению состава кишечной микрофлоры, формированию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), активации, увеличению количества условно-патогенной микрофлоры, а также формирует клинику хронического гастродуоденита [2]. При развитии СИБР недостаточное поступление желчи в кишку приводит к формированию расстройств моторики кишечника подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), сопровождающихся запорами [6].

Длительный спазм сфинктера Одди обуславливает избыточное содержание желчи и сока поджелудочной железы в панкреато-билиарной системе. Со временем это повышенное давление превысит его пороговую величину, чему иногда способствует употребление пациентом мощного

желчегонного продукта, и произойдет резкое выделение большого количества желчи в ДПК с формированием дуоденогастрального рефлюкса, или хологенной диареи [2, 6].

Цель исследования

Обсуждая терапию всех вышеперечисленных синдромов, следует отметить, что ведущим и самым патогенетически обусловленным звеном терапии больных билиарными дисфункциями следует считать спазмолитики. В последнее время все больше исследователей признают преимущество селективных миотропных спазмолитиков (мебеверина гидрохлорид, тримебутин) [1, 3, 7].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 120 больных билиарными дисфункциями с гипертонусом сфинктера Одди в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст которых был $32 \pm 3,5$ года. Среди обследованных больных преобладали женщины (73%). Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее общие анализы крови, мочи, биохимические показатели крови (уровень билирубина, АЛТ, АсАТ, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза), УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ-мониторинг желчного пузыря [1, 8].

Старым испытанным методом диагностики нарушений функционального состояния желчевыводящих путей, который в настоящее время незаслуженно забыт и редко применяется [5], но нами активно используется, является этапное (фракционное, многомоментное) дуоденальное зондирование по В. А. Максимо-ву [9] с математическим анализом полученных результатов по Н. Г. Камаевой – М. Е. Семен-дяевой (1978) [10].

Всем пациентам было назначено лечение в соответствии с клиническими рекоменда-циями по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей [1, 11–14].

В качестве спазмолитика применялся мебеверина гидрохлорид (Дюспаталин) в дозе 200 мг 2 раза в день за 20 минут до приема пищи в течение 2 недель.

Полученные результаты

На фоне проводимой терапии все пациен-ты отметили устранение болевого синдрома: 87% – на 5–7-й день, а у остальных 13% – на 7–8-й день лечения. Несколько позднее купировались диспепсические нарушения: 68% пациентов отметили их исчезновение на 10–13-й день, а остальные 32% – на 10–11-й день лечения. Влияние мебеверина гидрохлорида на состояние холединамики, исследованное методом ФДЗ, выявило следующее (рис. 1):

1) уменьшилось на 10,2% время латентного периода желчного пузыря;

- 2) отмечено снижение индекса сопротивления, основного параметра оценки состояния тонуса сфинктерных зон, на 9,5% ($p < 0,001$);
- 3) время сокращения желчного пузыря возросло с $16,5 \pm 1,2$ до $24 \pm 1,2$ мин ($p < 0,001$);
- 4) увеличился объем желчи, эвакуированной из пузыря, на 26,8% ($p < 0,05$);
- 5) снизился эффективный выброс желчного пузыря на 14%, а индекс сократительной активности – на 7%;
- 6) индекс остаточного холестатического давления практически не изменился, что позволяет говорить о способности препарата опосредованно нормализовать тонус мышечной стенки желчного пузыря (рис. 1).

Сходные результаты получены и по данным УЗИ-мониторинга желчного пузыря (рис. 2).

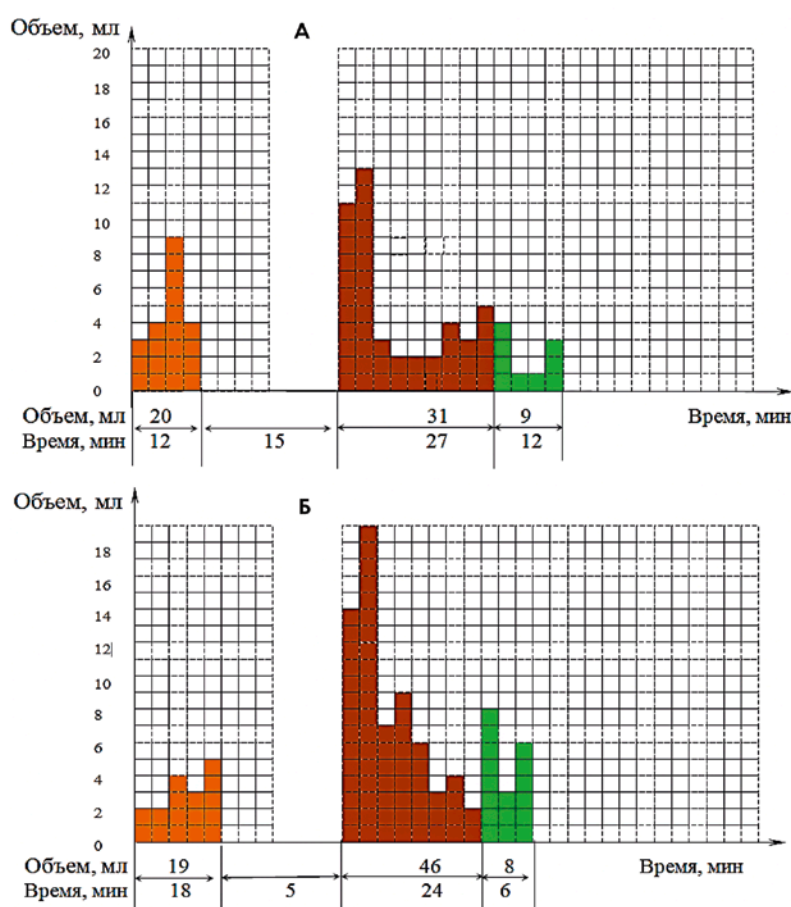


Рисунок 1. Особенности холединамики пациентов согласно данным многомоментного дуоденального зондирования: А – до применения мебеверина гидрохлорида; Б – после применения мебеверина гидрохлорида

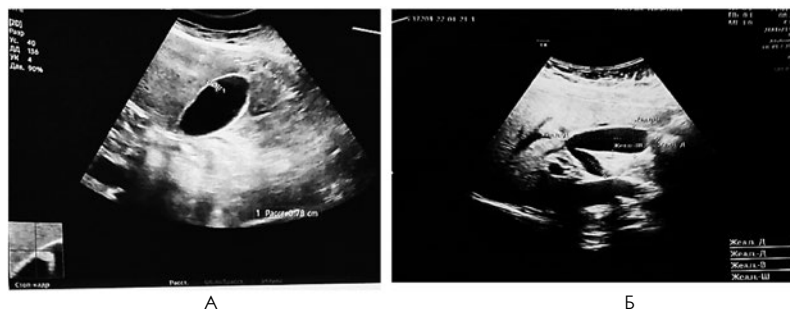


Рисунок 2. УЗИ желчного пузыря до и после применения мебеверина гидрохлорида

Таблица
Особенности холециститов пациентов согласно данным
УЗИ-мониторинга желчного пузыря

	До лечения	После лечения
Коэффициент опорожнения ЖП	70%	50%
Скорость желчевыделения	2,5 мл/мин	2,0 мл/мин
Объем ЖП	≈ 40 мл	≈ 60 мл
Дуоденогастральный рефлюкс	+	–

Примечание. * – достоверность различия между группами $p < 0,005$.

Как видно из приведенной таблицы, исходно имевшаяся у больных гипертония желчного пузыря, сопутствующая гипертонусу сфинктера Одди, переведена в нормотонию. То есть устранение гипертонуса сфинктера Одди мебеверина гидрохлоридом способствует нормализации процесса поступления желчи в кишечник, устраняя гипертонус желчного пузыря и обеспечивая достаточное участие желчи в пищеварении. Как следствие, уменьшаются явления билиарной недостаточности, симптомы СИБР, вероятно, уменьшаются проявления дуоденальной гипертензии и дуоденогастральных рефлюксов, а также происходит полноценная активация ферментов поджелудочной железы в ДПК.

С другой стороны, применение мебеверина гидрохлорида приводит к нормализации тонуса сфинктера Одди и сократительной способности желчного пузыря, препятствует застою желчи в желчном пузыре, улучшая тем самым ее реологические свойства, снижает вероятность развития воспаления, устраняет тенденцию к формированию холелитиаза.

Список литературы / References

- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Аляюкова Е.А., Мокшина М.В., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Мецаева З.В., Петелин Д.С., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Черемушкин С.В., Черногоров М.В., Хавкин А.И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста: Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Аляюкова Е.А., Мокшина М.В., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Мецаева З.В., Петелин Д.С., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Черемушкин С.В., Черногоров М.В., Хавкин А.И. Russian Scientific Medical Society of Therapists: Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Functional diseases of the digestive system. Crossover syndromes. Clinical guidelines. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 192 (8): 5–117. [In Russ.]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
- Функциональные расстройства билиарного тракта. Диагностика. Лечение / Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов. Москва: Анта Пресс, 2018. 35 с. <https://medi.ru/info/27371>

- Functional disorders of the biliary tract. Diagnostics. Treatment / Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. Moscow: Anta Press, 2018. 35 p. [In Russ.]. Available at <https://medi.ru/info/27371>
- Пахомова И.Г. На приеме пациент с функциональным билиарным расстройством. Особенности терапевтической коррекции. РМЖ. 2022; 3: 13–19. Pakhomova I.G. A patient with functional biliary disorder. Specificity of therapeutic management. RMJ. 2022; 3: 13–19. [In Russ.].
- Menon S., Holt A., Farmer A.D. Intra-Sphincteric Botulinum Toxin in the Management of Functional Biliary Pain. Endosc. Int. Open. 2022; 10: E521–E527. <https://doi.org/10.1055/a-1784-0061>
- Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: [пособие] / И.Д. Лоранская. М.: Форте принт, 2013. 92 с. ISBN 978-5-905757-27-3. Loranskaya I.D. Functional disorders of the biliary tract: [manual] / I.D. Loranskaya. M.: Forte print, 2013. 92 p. [In Russ.]. ISBN 978-5-905757-27-3.
- Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M. Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review. Front Pediatr. 2020 Mar 24; 8: 122. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00122>
- Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Билиарные дисфункции. Эффективность спазмолитической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (1): 62–68. Stepanova E.V., Loranskaya I.D., Rakitskaya L.G., Mamedova L.D. Biliary dysfunctions. Efficiency of antispasmodic therapy // Effective pharmacotherapy. 2020; 16 (1): 62–68. [In Russ.].
- Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Медицинский совет. 2015; 17: 88–95. Minushkin O.N. Biliary dysfunction: definition, diagnosis, treatment. Medical Council. 2015; 17: 88–95. [In Russ.].
- Моев И.В., Самсонов А.А. Хронический дуоденит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) / Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: учебное пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2007. 80 с. Moev I.V., Samsonov A.A. Chronic duodenitis (Diagnostic and treatment strategy algorithm) / Manual for general practitioners, therapists, and gastroenterologists: Study guide. Moscow: State Educational Institution of Higher Scientific Medical Center of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 2007. 80 p. [In Russ.].
- Бутов М.А. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. / М.А. Бутов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 584 с. Butov M.A. Propaedeutics of internal diseases: textbook. 2nd edition, revised and enlarged / M.A. Butov. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 584 p. [In Russ.].
- Ивашкин В.Т., Моев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Труханов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (3): 63–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80> Ivashkin V.T., Moev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 28 (3): 63–80. [In Russ.]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80>
- Голошубина В.В., Моисеева М.В., Багшиева Н.В. и др. Функциональные расстройства билиарного тракта: актуальные аспекты диагностики и лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 3: 13–17. Golosubina V.V., Moiseyeva M.V., Bagisheva N.V. et al. Functional disorders of the biliary tract: actual aspects of diagnostics and treatment. RMJ. Medical Review. 2018; 3: 13–17. [In Russ.].
- Система поддержки принятия врачебных решений. Гастроэнтерология: Клинические протоколы лечения / составители: Д.С. Бордин, К.А. Никольская, И.Г. Бакулин [и др.]. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. 136 с. Medical Decision Support System. Gastroenterology: Clinical Treatment Protocols / Authors: D.S. Bordin, K.A. Nikolskaya, I.G. Bakulin [et al.]. Moscow: State Budgetary Institution «Research Institute of Health Protection of the City of Moscow», 2021. 136 p. [In Russ.].
- Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Емельянов Д.Н. и др. Дискинезия желчевыводящих путей в терапевтической практике. Врач. 2023; 34 (10): 28–35. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-10-05> Skvortsov V.V., Levitan B.N., Emelianov D.N. et al. Biliary Dyskinesia in Therapeutic Practice. Doctor. 2023; 34 (10): 28–35. [In Russ.]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-10-05>

Статья поступила / Received 24.12.2025

Получена после рецензирования / Revised 31.03.2026

Принята в печать / Accepted 31.03.2026

Сведения об авторах

Шелухина Светлана Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-5872-1308
Бутов Михаил Александрович, д.м.н., проф., проф. кафедры сестринского дела, заслуженный врач Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-3402-1128
Загравская Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша. E-mail: izagravskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7822-4934
Маркова Елена Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела. ORCID: 0000-0002-6753-7828
Маслова Ольга Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша. E-mail: OkIM5@yandex.ru
Василевская Анна Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела. E-mail: vasillevs-anna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4396-5051

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия

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

About authors

Sheloukhina Svetlana V., PhD Med Sci, assistant professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-5872-1308
Butov Mikhail A., Dr Med Sci (habil.) professor, professor at Nursing Dept, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3402-1128
Zagavskaya Irina A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Faculty Therapy named after professor V.Ya Garmash. E-mail: izagravskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7822-4934
Markova Elena V., PhD Med Sci, assistant professor at Nursing Dept. ORCID: 0000-0002-6753-7828
Maslova Olga A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Faculty Therapy named after professor V.Ya Garmash. E-mail: OkIM5@yandex.ru
Vasilevskaya Anna S., PhD Med Sci, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: vasillevs-anna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4396-5051

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

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

Для цитирования: Шелухина С.В., Бутов М.А., Загравская И.А., Маркова Е.В., Маслова О.А., Василевская А.С. Гипертонус сфинктера Одди как предиктор различной патологии ЖКТ. Медицинский алфавит. 2026; (5): 50–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-50-52>

For citation: Sheloukhina S.V., Butov M.A., Zagavskaya I.A., Markova E.V., Maslova O.A., Vasilevskaya A.S. Sphincter of Oddi hypertonicity as a predictor of various gastrointestinal pathologies. Medical alphabet. 2026; (5): 50–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-50-52>



Состояние жировой ткани у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: проблемы диагностики и клиническое значение

О. Э. Табакчи¹, Д. Д. Мухаметова¹, Е. С. Бодрягина¹, Н. А. Черемина²,
А. Х. Одинцова², Д. И. Абдулганиева¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Республика Татарстан, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнить различные методы оценки жировой ткани (индекс массы тела (ИМТ), биоимпедансный анализ (БИА), ультразвуковое исследование (УЗИ)) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Материал и методы. В исследование включены 136 пациентов с ВЗК (62 с язвенным колитом, 74 с болезнью Крона) и 30 человек в группу контроля. Всем выполнены антропометрия, динамометрия, БИА и УЗИ жировой ткани.

Результаты. По данным ИМТ, избыточная масса тела и ожирение выявлены у 28,7% пациентов с ВЗК. БИА показал избыток жировой массы у 31,9% пациентов, при этом из них у 30,2% ИМТ был в пределах нормы. УЗИ выявило увеличение жировой ткани у 47,3% пациентов, позволив дифференцировать типы ожирения. У 44% пациентов с нормальным ИМТ по данным УЗИ обнаружен избыток жира. Выявлена отрицательная корреляция доли жировой массы с показателями динамометрии ($r = -0,363$; $p < 0,001$).

Выводы. Существует необходимость включения инструментальных методов оценки состава тела в алгоритмы обследования пациентов с ВЗК для своевременной коррекции нутритивного статуса и профилактики осложнений. Высокая распространенность избытка жировой массы и ее связь со снижением мышечной силы (динапении) обосновывают необходимость скрининга саркопенического ожирения у пациентов с ВЗК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, ожирение, индекс массы тела, биоимпедансный анализ, ультразвуковая диагностика, динапения, саркопеническое ожирение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adipose tissue status in patients with inflammatory bowel disease: diagnostic challenges and clinical significance

O. E. Tabakchi¹, D. D. Mukhametova¹, E. S. Bodryagina¹, N. A. Cheremina², A. Kh. Odintsova²,
D. I. Abdulganieva¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

SUMMARY

The aim of this study. To compare different methods of adipose tissue assessment (body mass index (BMI), bioelectrical impedance analysis (BIA), ultrasound (US)) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Materials and methods. The study included 136 patients with IBD (62 with ulcerative colitis, 74 with Crohn's disease) and 30 control subjects. All participants underwent anthropometry (BMI, circumferences), handgrip strength measurement, BIA, and adipose tissue ultrasound according to a standardized protocol.

Results. According to BMI, overweight and obesity were found in 28.7% of IBD patients. BIA revealed excess fat mass in 31.9% of patients; notably, 30.2% of these individuals had a normal BMI. Ultrasound detected increased adipose tissue in 47.3% of patients, allowing for differentiation of obesity types. Excess fat was found by ultrasound in 44% of patients with normal BMI. A negative correlation was found between fat mass percentage and handgrip strength ($r = -0.363$; $p < 0.001$).

Conclusions. There is a need to include instrumental methods for assessing body composition in the examination algorithms for patients with IBD for timely correction of nutritional status and prevention of complications. The high prevalence of excess fat mass and its association with decreased muscle strength (dynapenia) justify the need for screening for sarcopenic obesity in patients with IBD.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, obesity, body mass index, bioimpedance analysis, ultrasound diagnostics, dynapenia, sarcopenic obesity

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

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), представленные болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК), долгое время ассоциировались в клиническом сознании с нутритивной недостаточностью, мальабсорбцией и дефицитом массы тела. На фоне глобальной пандемии ожирения и совершенствования терапевтических стратегий, позволяющих достигать ремиссии и улучшать качество жизни, всё больше пациентов с ВЗК имеют избыточную

массу тела или ожирение [1, 2]. Более того, сочетание хронического системного воспаления с избыточным накоплением жировой ткани создает предпосылки к развитию саркопенического ожирения (СО) – состояния, при котором потеря мышечной массы и функции происходит на фоне избыточной жировой ткани [3].

Распространенность ожирения в популяции пациентов с ВЗК неуклонно растет, отражая общемировые

Критерии соответствия	
Критерии включения	– диагностированное заболевание «ЯК», «БК» – информированное согласие пациента на участие в исследовании
Критерии исключения	– возраст моложе 18 лет, старше 65 лет – беременность – профессиональные занятия спортом – наличие тяжелых хронических соматических заболеваний – наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца

тенденции. Согласно результатам некоторых работ, от 10 до 40% взрослых пациентов с ВЗК имеют ожирение, и еще 25–40% относятся к категории избыточной массы тела [1, 2, 4–7]. В ретроспективном анализе швейцарской когорты (n=2050) ожирение было выявлено у 16,5% пациентов с БК и у 14,9% пациентов с ЯК [7]. В исследовании Moran et al. выявлена тенденция увеличения среднего ИМТ у пациентов с БК, участвовавших в клинических исследованиях в период с 1991 по 2008 год, что отражает общемировые тенденции роста распространенности ожирения [8]. Более того, в исследовании Бикбавовой Г.Р. и соавт. показано, что динамическое ожирение у пациентов с ЯК ассоциировано с метавоспалением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, артериальной гипертензией, что свидетельствует о высоких кардиометаболических рисках [9].

Важно также подчеркнуть, что избыточная масса тела и ожирение при ВЗК ассоциированы с рядом неблагоприятных клинических исходов. У пациентов с БК и ожирением, по данным ряда исследований, чаще наблюдается периаанальное поражение [10] и рефрактерность к биологической терапии, что может быть связано с влиянием висцеральной жировой ткани на фармакокинетику препаратов и системное воспаление [11]. Однако следует отметить, что некоторые работы не подтверждают наличие негативной связи между ожирением и ответом на биологическую терапию [12, 13]. Исследование Jain et al. с участием 7296 пациентов продемонстрировало, что ожирение ассоциировано с более высокой вероятностью персистирующей активности заболевания или обострений как при БК, так и при ЯК [6]. Кроме того, ожирение коррелировало с повышенным уровнем тревоги, депрессии, утомляемости, болевого синдрома и снижением показателей социального функционирования [6]. В то же время существуют противоречивые данные: некоторые исследования не выявили связи между ожирением и риском хирургических вмешательств или госпитализаций [14], а в одной работе у пациентов с ЯК даже наблюдалась обратная корреляция между ИМТ и тяжестью заболевания [15]. Все это подчеркивает необходимость более точных методов оценки состава тела, чем ИМТ.

Таким образом, столь высокая распространенность ожирения при ВЗК требует пересмотра традиционных подходов к оценке массы тела и ставит перед клиницистами новые диагностические и терапевтические задачи.

Цель исследования – сравнить методы оценки жировой ткани, такие как ИМТ, биоимпедансный анализ (БИА), ультразвуковое исследование (УЗИ) жировой ткани.

Материал и методы

В исследование были включены 136 пациентов с ВЗК, соответствующих критериям включения и исключения (табл. 1). Среди включенных пациентов 62 (45,6%) пациента с ЯК, 74 (54,4%) с БК. Группа контроля (ГК) составила 30 человек. Медиана возраста пациентов составила 39,00 [28,00; 50,00] лет, в ГК – 33,00 [27,25; 38,00]. По полу исследуемые распределились следующим образом: в группе ВЗК женщин было 64 (47,1%), в ГК – 17 (56,7%).

Пациентам проводилось обследование со сбором антропометрических данных – рост, вес, ИМТ, окружность середины плеча (ОСП) на доминантной стороне, окружность середины бедра (ОСБ) на доминантной стороне, окружность талии, окружность бедер. Была оценена тяжесть обострения заболевания на момент госпитализации; тяжесть атаки ЯК была определена согласно критериям Truelove-Witts: ремиссия – 7 (11,3%), легкая атака – 29 (46,8%), среднетяжелая – 17 (27,4%), тяжелая – 9 (14,5%), активность БК по индексу Харви-Брэдшоу: ремиссия – 19 (25,7%), легкая атака – 36 (48,6%), среднетяжелая – 15 (20,3%), тяжелая – 4 (5,4%).

Динамометрия была проведена с помощью портативного кистевого цифрового динамометра МЕГЕОН 34090, показатели динамометрии (кг) были оценены по половозрастным нормам.

Параметры состава тела были оценены с помощью биоимпедансного анализатора ABC-02 «MEDASS» по половозрастной норме. В качестве показателя, отражающего жировую массу пациента, был выбран показатель «доля жировой массы» (дЖМ,%).

УЗИ жировой ткани было проведено у 131 пациента с помощью прибора Sonoscape S2N, линейным датчиком с частотой 4–16 МГц. Для нивелирования вариабельности измерений, связанной с индивидуальной разницей силы компрессии у разных врачей, исследования мягких тканей производилось по методу свободнoleжащего датчика на теле пациента, при этом датчик располагался на теле пациента так, чтобы осуществлять компрессию только своим весом [16]. Оценка жировой ткани проводилась согласно методике, предложенной Драпкиной и соавт. [16]. УЗИ выполняли в трех точках с использованием линейного и конвексного датчиков (рис. 1). В I точке по срединной линии живота на уровне мечевидного отростка измеряли минимальную толщину подкожной жировой ткани (норма ≤ 11 мм) и максимальную толщину преперитонеальной жировой клетчатки (норма ≤ 12 мм). Во II точке – на 5 см латеральнее пупка – оценивали толщину подкожной жировой ткани (норма < 17 мм). В III точке, расположенной на 1 см выше пупка по средней линии, конвексным датчиком определяли толщину висцеральной абдоминальной клетчатки (норма < 37 мм). По совокупности полученных данных делали заключение о типе ожирения (висцеральное, паритетальное, смешанное) либо его отсутствии. За избыток жировой ткани было принято считать повышение значения хотя бы в одной точке.

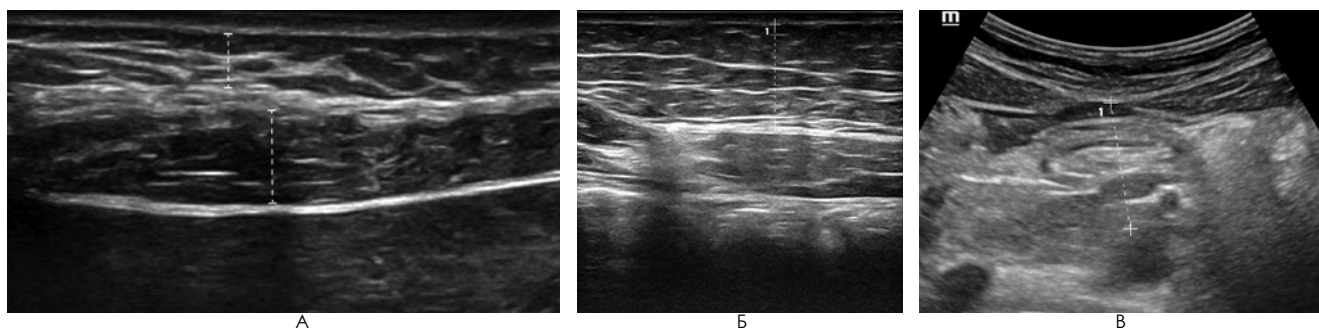


Рисунок 1. Ультразвуковая оценка жировой ткани: А – измерение подкожной и преперитонеальной жировой клетчатки в 1 точке на уровне мечевидного отростка; Б – измерение подкожной жировой клетчатки на уровне пупка; В – оценка толщины висцеральной абдоминальной клетчатки по средней линии. Эхограммы из личного архива авторов

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 14 октября 2025 г.).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Для оценки количественных показателей на соответствие нормальному распределению были использованы критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для описания нормально распределенных количественных показателей использовались средние арифметические величины (М) и стандартные отклонения (SD) границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При распределении, отличном от нормального, количественные данные описывались с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения двух групп по количественному показателю, не подчиняющемуся нормальному распределению, применялся U-критерий Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). В случаях, когда имелся сравнительный анализ количественных показателей с распределением, отличным от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе антропометрических показателей по ИМТ пациенты распределились следующим образом: нормальная масса тела наблюдалась у 77 (56,6%) пациентов; дефицит – у 20 (14,7%); избыточная масса тела – у 29 (21,3%); ожирение – у 10 (7,4%). Среди ГК нормальная масса тела наблюдалась у 19 (63,3%) человек; избыточная масса тела – у 8 (26,7%); ожирение – у 2 (10%), дефицита массы тела по ИМТ в ГК не было выявлено.

Описательная статистика антропометрических данных (ОСП и ОСБ) в зависимости от наличия заболевания представлена в *таблице 2*.

Медиана абсолютного значения динамометрии ведущей руки у пациентов с ВЗК составила 33,35 [25,68; 44,07] кг. Динапения была выявлена у 20 (14,9%) пациентов, в ГК у всех сила хвата была в пределах нормы.

В *таблице 3* представлено распределение категорий доли жировой массы по БИА в группах пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и контроля (ГК), а также приведены результаты сравнения частот между группами с помощью критерия хи-квадрат ($p=0,039$).

Примечательно, что среди пациентов с избыточным содержанием жировой массы и ожирением по данным БИА у 13 (30,2%) был определен нормальный ИМТ. Среди этих пациентов увеличение жировой массы по данным УЗИ достоверно определялось у 53,9% пациентов, у 30,8% пациентов не было ожирения, а у 15,4% пациентов был выявлен избыток жировой ткани хотя бы в одной из точек. При анализе дЖМ у лиц с нормальным ИМТ избыток жировой массы и ожирение было определено у 16,9% пациентов суммарно, при этом не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с ВЗК и ГК. Также не было выявлено статистически значимых различий дЖМ в зависимости от активности ВЗК.

По результатам ультразвукового анализа жировой ткани увеличение жировой массы было выявлено у 47,3% пациентов с ВЗК. В частности, среди всех лиц с ВЗК у 8 (6,1%) пациентов определялся висцеральный тип ожирения, также у 8 (6,1%) пациентов – паритетальный тип ожирения.

Таблица 2

Антропометрические показатели окружности середины плеча и бедра в зависимости от наличия заболевания

Показатели	Женщины		p	Мужчины		p
	ВЗК	ГК		ВЗК	ГК	
Окружность середины плеча (см), Ме [IQR]	27,90 [24,58; 30,00]	27,70 [25,70; 29,30]	0,972	28,30 [25,90; 31,60]	33,00 [31,80; 34,50]	< 0,001*
Окружность середины бедра (см), Ме [IQR]	53,25 [48,27; 57,25]	55,00 [51,80; 58,50]	0,129	48,00 [45,25; 51,35]	54,00 [54,00; 55,00]	< 0,001*

Таблица 3

Описательная статистика категориальных переменных в зависимости от ВЗК и ГК

Показатели	Категории	Наличие заболевания		p
		ВЗК	ГК	
Доля жировой массы по БИА, абс. (%)	Дефицит	35 (25,8%)	1 (3,3%)	0,039*
	Фитнес-стандарт	29 (21,3%)	5 (16,8%)	
	Норма	29 (21,3%)	13 (43,3%)	
	Избыток жировой массы	19 (14,0%)	7 (23,3%)	
	Ожирение	24 (17,6%)	4 (13,3%)	

Таблица 4

Тип ожирения по УЗИ в зависимости от ИМТ, кг/м²

Показатели	Категории	ИМТ (кг/м ²) (Код)			
		Дефицит массы тела (n= 20)	Нормальная масса тела (n= 75)	Избыточная масса тела (n= 26)	Ожирение (n= 10)
Тип ожирения по УЗИ, абс. (%)	Нет ожирения	8 (40,0%)	13 (17,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Висцеральное ожирение	1 (5,0%)	6 (8,0%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)
	Париетальное ожирение	0 (0,0%)	7 (9,3%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)
	Смешанный тип ожирения	0 (0,0%)	16 (21,3%)	20 (76,9%)	10 (100,0%)
	Избыток жировой ткани	11 (55,0%)	33 (44,0%)	4 (15,4%)	0 (0,0%)

Примечание: $p < 0,001$; $p_{\text{Дефицит массы тела - Избыточная масса тела}} < 0,001$; $p_{\text{Нормальная масса тела - Избыточная масса тела}} < 0,001$; $p_{\text{Нормальная масса тела - Ожирение}} < 0,001$.

ния, у 46 (35,1%) – смешанный тип, 48 (36,6%) пациентов имели избыточное отложение жировой ткани в одной из точек, а у 21 (16%) пациента не определялось увеличение жировой массы. В зависимости от нозологии типы ожирения статистически значимо не различались. Толщина париетальной клетчатки статистически значимо различалась в зависимости от пола ($p < 0,001$): медиана толщины париетальной клетчатки в первой точке среди женщин составила 10,90 [7,62; 13,35] мм, среди мужчин – 6,96 [4,57; 10,35] мм, а во второй точке среди женщин – 21,43 [14,29; 28,82] мм, среди мужчин – 14,29 [10,11; 21,38] мм. Толщина висцеральной клетчатки не имела статистически значимых различий в зависимости от пола.

При сравнении типа ожирения по УЗИ в зависимости от ИМТ выявили статистически значимую разницу в том числе при апостериорном анализе (табл. 4). В ГК при аналогичном анализе статистически значимых различий получено не было.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи дЖМ по БИА с антропометрическими данными, ультразвуковыми (УЗ)-параметрами и динамометрии. Выявлены корреляционные связи дЖМ с ИМТ ($r = 0,677$; $p < 0,001$), ОСП ($r = 0,518$; $p < 0,001$), ОСБ ($r = 0,726$; $p < 0,001$). Корреляция дЖМ с УЗ-параметрами также была статистически

значима: с толщиной париетальной клетчатки в I точке ($r = 0,539$; $p < 0,001$), с толщиной висцеральной клетчатки в I точке ($r = 0,519$; $p < 0,001$), с толщиной париетальной клетчатки во II точке ($r = 0,755$; $p < 0,001$) и с толщиной висцеральной клетчатки в III точке ($r = 0,317$; $p < 0,001$) (рис. 2). С динамометрией была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,363$; $p < 0,001$).

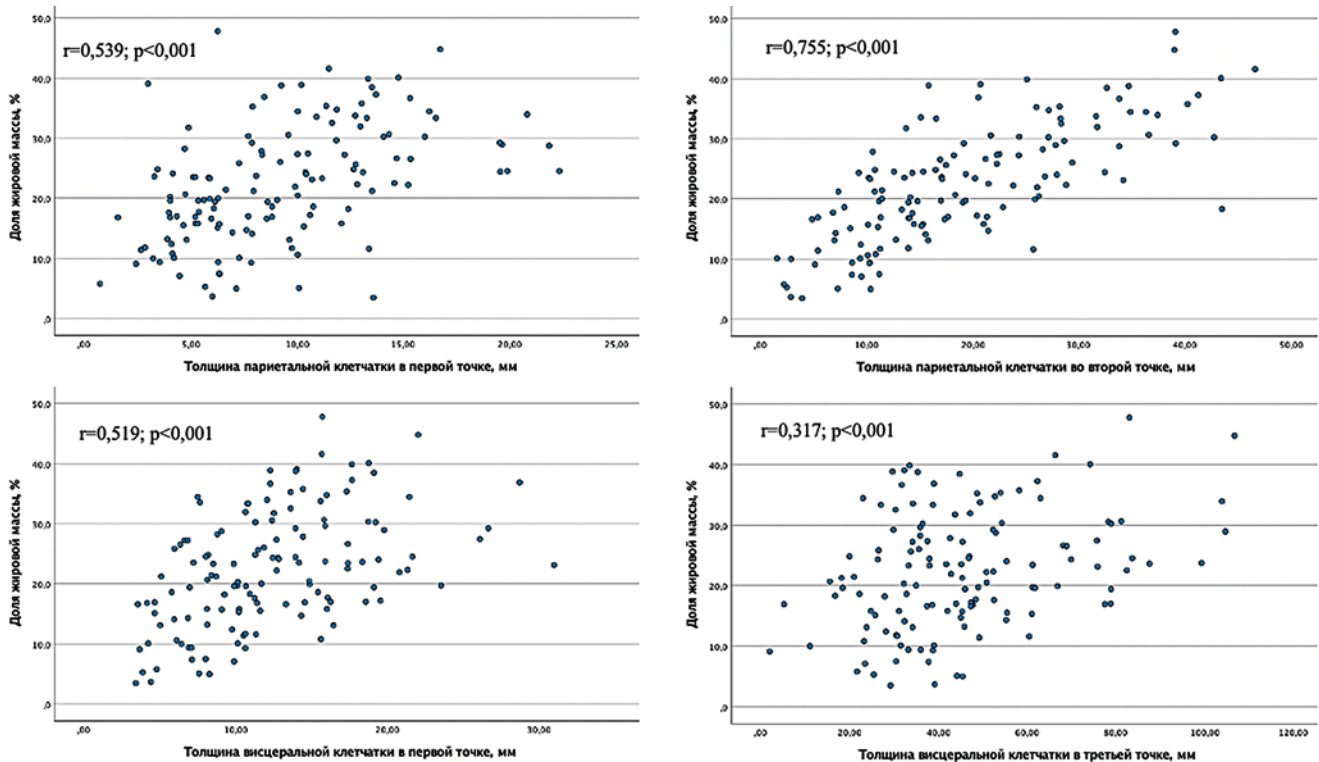


Рисунок 2. Графики регрессионных функций, характеризующие зависимость дЖМ по БИА и УЗ-параметров

Примечание: УЗ – ультразвуковые; дЖМ – доля жировой массы; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Обсуждение

Целью настоящего исследования являлось сравнение различных методов оценки жировой ткани (антропометрия, БИА, УЗИ) у пациентов с ВЗК. Полученные нами данные подтверждают высокую распространенность избыточной массы тела и ожирения в этой популяции, а также демонстрируют значительные расхождения между традиционными методами оценки состава тела.

В нашем исследовании нормальная масса тела (по ИМТ) наблюдалась у 56,6 % пациентов, избыточная – у 21,3 %, ожирение – у 7,4 %, а дефицит массы тела – у 14,7 % (табл. 2). Эти цифры практически полностью совпадают с данными крупного проспективного исследования, включившего 300 пациентов с ВЗК, где нормальная масса тела регистрировалась у 56,7 %, избыточная – у 30,7 %, ожирение – у 7,3 %, а дефицит – у 5,3 % [10]. Однако, согласно данным эпидемиологических работ и других исследований, частота ожирения может встречаться до 40 % среди взрослых пациентов с ВЗК, что может быть связано с тем, что пациенты набирались в условиях стационара [1, 2, 4–7].

Интересно, что окружность плеча и бедра у мужчин с ВЗК оказалась достоверно ниже, чем в ГК ($p < 0,001$ и $p = 0,014$, соответственно), тогда как у женщин таких различий не наблюдалось. Это может отражать большую потерю мышечной массы у мужчин на фоне хронического воспаления, что согласуется с данными о более высокой частоте саркопении при ВЗК у мужчин. В крупном когортном исследовании с участием более 1000 пациентов саркопения (по КТ) значительно чаще выявлялась у мужчин как при БК, так и при ЯК [17].

По данным БИА, избыточное содержание жировой массы выявлено у 31,9 % пациентов, тогда как дефицит жировой массы – у 25,9 %. Примечательно, что среди пациентов с избытком жировой ткани по данным БИА у 30,2 % был определен нормальный ИМТ. Это наглядно иллюстрирует феномен «ожирение с нормальным ИМТ» (normal-weight obesity), при котором избыток жировой ткани маскируется нормальными значениями ИМТ [3, 18]. В исследовании Donnelly et al. у пациентов с БК, подвергшихся хирургическому лечению, саркопения и миостеатоз часто встречались именно при нормальном ИМТ и были ассоциированы с худшими исходами [19].

Мы не обнаружили статистически значимых различий дЖМ по БИА в зависимости от активности ВЗК. Это может объясняться тем, что хроническое системное воспаление при метаболических нарушениях (включая избыточную массу тела) может носить персистирующий характер и влиять на метаболизм жировой ткани даже вне периодов клинической активности основного заболевания [20, 21].

УЗИ позволило дифференцировать типы ожирения: у 6,1 % пациентов выявлено висцеральное ожирение, у 6,1 % – париетальное, у 35,1 % – смешанное, а у 36,6 % – избыток жировой ткани хотя бы в одной из точек. Статистически значимых различий по нозологиям (ЯК vs БК) не было обнаружено.

Толщина париетальной жировой клетчатки (в первой и второй точках) оказалась достоверно больше у женщин ($p < 0,001$), что соответствует известным половым различиям в распределении подкожного жира: под влиянием эстрогенов у женщин преобладает накопление подкожной жировой ткани, тогда как у мужчин – висцеральной [22]. Это было подтверждено в том числе по данным УЗИ: в исследовании Annunziata et al. (2025), включающем 6270 пациентов, у женщин наблюдались более высокие показатели париетальной жировой клетчатки по сравнению с мужчинами как в области живота, так и в области бедра [23].

Ключевым нашим результатом стало выявление статистически значимых различий типа ожирения по УЗИ в зависимости от категории ИМТ (Таблица 2). Важно, что в группе с нормальным ИМТ висцеральное ожирение выявлено у 8,0 %, париетальное – у 9,3 %, а избыток жира в отдельных точках – у 44,0 %. Эти данные демонстрируют, что ИМТ не позволяет оценить характер распределения жира, и у многих пациентов с нормальным весом может определяться избыточное накопление висцерального или подкожного жира, что может быть фактором кардиометаболического риска [24, 25]. Полученные нами ультразвуковые данные согласуются с результатами исследований, использовавших другие инструментальные методы визуализации. Так, с помощью КТ и МРТ ранее была продемонстрирована высокая распространенность висцерального ожирения при ВЗК, а также его связь с активностью заболевания и ответом на терапию [26, 27]. В частности, показано, что висцеральная жировая ткань играет ключевую роль в патогенезе БК, секретируя провоспалительные цитокины, и ее количественная оценка позволяет прогнозировать течение заболевания [28].

Нами выявлены сильные положительные корреляции дЖМ с ИМТ ($r = 0,677$; $p < 0,001$), окружностью плеча ($r = 0,518$) и окружностью бедра ($r = 0,726$). Это объясняется тем, что все эти показатели отражают общую массу тела. Более важными представляются корреляции дЖМ с УЗ-параметрами: наиболее сильная связь обнаружена с толщиной париетальной клетчатки во второй точке ($r = 0,755$; $p < 0,001$), умеренные – с толщиной париетальной и висцеральной клетчатки в первой точке ($r = 0,539$ и $r = 0,519$ соответственно) и слабая – с толщиной висцеральной клетчатки в третьей точке ($r = 0,317$; $p = 0,027$). Эти данные свидетельствуют о том, что локальные ультразвуковые измерения (особенно париетального жира) могут отражать содержание общей жировой массы, что согласуется с результатами работ по валидации УЗИ. Многочисленные исследования подтвердили высокую корреляцию измерений УЗИ подкожного жира с другими методами оценки состава тела: коэффициент корреляции с четырехкомпонентной моделью достигает 0,93, а с DXA и плетизмографией – 0,89–0,91 [29, 30]. В крупнейшем исследовании на 6270 участниках показана значимая положительная корреляция ИМТ с толщиной подкожного жира, определенного с помощью УЗИ ($p < 0,001$) [23]. Систематический обзор последних десяти лет подтверждает,

что УЗИ является надежным и доступным методом для измерения толщины подкожного жира и оценки общей жировой массы [31].

Особого внимания заслуживает статистически значимая отрицательная корреляция дЖМ с динамометрией ($r = -0,363$; $p < 0,001$). Можно предположить, что полученные данные согласуются с гипотезой о взаимоусугубляющем действии саркопении и ожирения: саркопения приводит к снижению физической активности и, как следствие, к увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению [3, 32, 9]. В нашем исследовании динапения (снижение силы хвата) была выявлена у 14,9 % пациентов с ВЗК, тогда как в контрольной группе все показатели были в норме. В недавнем исследовании у пациентов с ЯК сочетание динапении с избыточной массой тела/ожирением наблюдалось у 17,5 % и ассоциировалось с более высокими уровнями провоспалительных маркеров и лептинорезистентностью [33].

Полученные результаты демонстрируют ограниченность ИМТ как единственного критерия оценки ожирения при ВЗК. В нашей когорте 26 % пациентов с ожирением по данным БИА имели нормальный ИМТ, а у 44 % пациентов с нормальным ИМТ по данным УЗИ выявлен избыток жировой ткани в одной или нескольких точках. У пациентов с ВЗК избыточная жировая ткань, особенно висцеральная, может усугублять системное воспаление и влиять на течение заболевания независимо от ИМТ [1].

БИА, несмотря на свою доступность и информативность, имеет ограничения, связанные с зависимостью от гидратационного статуса, что особенно важно при ВЗК в период обострения [34]. Воспалительный процесс сопровождается повышением проницаемости капилляров, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и может искажать результаты БИА [35]. УЗИ, напротив, лишено этого недостатка и позволяет не только количественно оценить различные депо жира, но и визуализировать его распределение. Методика, предложенная Драпкиной и соавт. (2023), включает измерение в пяти точках и дает интегральную картину. В нашем исследовании мы использовали сокращенный трехточечный протокол, что тем не менее позволило выявить значимые закономерности. Корреляция УЗ-параметров с дЖМ подтверждает диагностическую ценность метода. Валидация УЗ-критериев висцерального ожирения при ВЗК является перспективным направлением, учитывая безопасность, доступность и низкую стоимость метода [36, 37].

Выявленная в нашем исследовании высокая распространенность избыточной жировой ткани, особенно висцерального типа, у пациентов с ВЗК имеет важные клинические последствия. В проспективном исследовании CONSTELLATION у пациентов с высоким содержанием висцеральной жировой ткани достоверно реже достигалась бесстероидная ремиссия ($p < 0,001$) и эндоскопическая ремиссия ($p = 0,02$) на фоне терапии

инфликсимабом, ведолизумабом и устекинумабом, что сопровождалось повышенными уровнями провоспалительных цитокинов [11]. Метаболические нарушения, ассоциированные с висцеральным ожирением, могут также объяснять более высокий риск послеоперационных осложнений: в недавнем исследовании у пациентов с БК миостеатоз был независимым фактором риска послеоперационных осложнений (ОШ 5,01) [38].

Связь дЖМ с динамометрией, обнаруженная в нашей работе, указывает на риск развития саркопенического ожирения, которое, по данным литературы, встречается у 14–24 % пациентов с ВЗК и ассоциировано с неблагоприятными исходами [32, 39].

Полученные результаты обосновывают необходимость внедрения в клиническую практику комплексной оценки состава тела у пациентов с ВЗК. Оптимальным подходом представляется комбинация антропометрии (окружность талии), функциональных тестов (динамометрия) и, при возможности, УЗИ жировой ткани и мышц для скрининга и динамического наблюдения. В сложных случаях или при планировании хирургического вмешательства может быть оправдано применение КТ или МРТ для углубленной оценки.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании продемонстрировано, что у пациентов с ВЗК часто встречается избыточное накопление жировой ткани, не всегда соответствующее категориям ИМТ. УЗ-оценка позволяет выявить висцеральное и паритетальное ожирение, коррелирует с индексом жировой массы и дополняет антропометрические данные. Связь жировой массы со снижением мышечной силы подтверждает актуальность проблемы саркопенического ожирения в этой популяции. Полученные результаты обосновывают необходимость включения инструментальных методов оценки состава тела в алгоритмы обследования пациентов с ВЗК для своевременной коррекции нутритивного статуса и профилактики осложнений.

Список литературы / References

1. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14 (2): 110–121. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.181
2. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (7): e241–e248. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.009
3. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018; 11 (4): 294–305. DOI: 10.1159/000490361
4. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 (4): 482–488. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.015
5. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60 (8): 2436–2445. DOI: 10.1007/s10620-015-3629-5
6. Jain A, Nguyen NH, Proudfoot JA, et al. Impact of Obesity on Disease Activity and Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (4): 630–639. DOI: 10.14309/ajg.000000000000197
7. Greuter T, Porchet F, Braga-Neto MB, et al. Impact of obesity on disease activity and disease outcome in inflammatory bowel disease: Results from the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8 (10): 1196–1207. DOI: 10.1177/2050640620954556
8. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (13): 2949–2956. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829936a4

9. Бикбаева Г.Р., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Лисутенко Н.С., Романюк А.Е. Эффекты диетологии и избыточной массы тела у пациентов с язвенным колитом. *Терапевтический архив*. 2025; 97 (2): 121–127. Bickbayova GR, Drapkina OM, Livzan MA, Lisutenko NS, Romanyuk AE. Effects of dyspnea and excess body weight in patients with ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025; 97 (2): 121–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203118>
10. Biancone L, Mancone R, Biancone L, et al. Obesity and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease. *Obes Facts*. 2025; 18 (5): 429–444. DOI: 10.1159/000545436
11. Yaur AJ, Bruss A, Moosreiner A, et al. Higher Intra-Abdominal Visceral Adipose Tissue Mass Is Associated With Lower Rates of Clinical and Endoscopic Remission in Patients With Inflammatory Bowel Diseases Initiating Biologic Therapy: Results of the Constellation Study. *Gastroenterology*. 2023; 165 (4): 963–975.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.036
12. Eggers KR, Møllegaard KM, Gregersen L, et al. Impact of Obesity on Treatment Response in Patients With Chronic Inflammatory Disease Receiving Biologic Therapy: Secondary Analysis of the Prospective Multicentre BELIEVE Cohort Study. *Scand J Immunol*. 2025; 101 (6): e70035. DOI: 10.1111/sji.70035
13. Ezeani C, Mooney J, Ramalingam P, et al. S1458 A Retrospective Analysis of the Impact of Body Mass Index on Treatment Failure of Ustekinumab Within an Inflammatory Bowel Disease Population (BELT-IBD). *Am J Gastroenterol*. 2024 Oct; 119 (10S): S1049–S1050. DOI: 10.14309/01.cjg.0001035200.19476.24
14. Semineiro JL, Koutroubaki IE, Ramos-Rivers C, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (12): 2857–2863. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000560
15. Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pützler R, Morgenstern J, Kruijs W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30 (2): 237–242. DOI: 10.1007/s00384-014-2051-3
16. Драпкина О.М., Ангарский Р.К., Рогожкина Е.А., Максимова О.А., Иванова А.А., Зятенкова Е.В., Джиоева О.Н. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Ультразвуко-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (3): 3552. Drapkina O.M., Angarsky R.K., Rogozhkina E.A., Maksimova O.A., Ivanova A.A., Ziatenkova E.V., Dzhiioeva O.N. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. *Methodological guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22 (3): 3552. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3552>
17. Nam K, Lee JY, Ko Y, et al. Impact of Sarcopenia on Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease in Korea. *Dig Dis Sci*. 2023; 68 (6): 2165–2179. DOI: 10.1007/s10620-023-07838-z
18. Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, et al. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 857930. Published 2022 Mar 24. DOI: 10.3389/fendo.2022.857930
19. Donnelly M, Driever D, Ryan EJ, et al. Obesity, Sarcopenia and Myosteatosis: Impact on Clinical Outcomes in the Operative Management of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2024; 30 (9): 1517–1528. DOI: 10.1093/ibd/izad225
20. Massironi S, Viganò C, Palermo A, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023; 8 (6): 579–590. DOI: 10.1016/S2468-1253 (23) 00011-0
21. Gold SL, Raman M, Sands BE, Ungaro R, Sabino J. Review article: Putting some muscle into sarcopenia-the pathogenesis, assessment and clinical impact of muscle loss in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023; 57 (11): 1216–1230. DOI: 10.1111/apt.17498
22. Kim H, Kim SE, Sung MK. Sex and Gender Differences in Obesity: Biological, Socio-cultural, and Clinical Perspectives. *World J Mens Health*. 2025; 43 (4): 758–772. DOI: 10.5534/wjmh.250126
23. Annunziata G, Verde L, Grillo ARA, et al. Association among measurements obtained using portable ultrasonography with sex, body mass index, and age in a large sample of adult population. *J Transl Med*. 2025; 23 (1): 236. Published 2025 Feb 27. DOI: 10.1186/s12967-025-06159-1
24. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116 (1): 39–48. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.106.675355
25. Neeland JJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (9): 715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587 (19) 30084-1
26. Li X, Song FL, He HF, Zeng SM, Feng ZC, Rong PF. Longitudinal computed tomography-based delta-radiomics of visceral adipose tissue predicts infliximab secondary loss of response in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol*. 2025; 31 (21): 105895. DOI: 10.3748/wjg.v31.i21.105895
27. Xiong Z, Wu P, Zhang Y, Chen J, Shen Y, Yu S, Yuan H, He L, Li Z. Radiological biomarkers reflecting visceral fat distribution help distinguish inflammatory bowel disease subtypes: a multicenter cross-sectional study.
28. Sehgal P, Su S, Zech J, et al. Visceral Adiposity Independently Predicts Time to Flare in Inflammatory Bowel Disease but Body Mass Index Does Not. *Inflamm Bowel Dis*. 2024; 30 (4): 594–601. DOI: 10.1093/ibd/izad111
29. Hyde PN, Kendall KL, Fairman CM, Coker NA, Yarbrough ME, Rossi SJ. Use of B-Mode Ultrasound as a Body Fat Estimate in Collegiate Football Players. *J Strength Cond Res*. 2016; 30 (12): 3525–3530. DOI: 10.1519/JSC.00000000000001447
30. Wagner DR, Cafferty EA, Harper SA, Vakula MN. Validity of A-Mode Ultrasound for Estimating Body Fat Percentage of Young Adult Athletes: A Multicomponent Model Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2025; 57 (6): 1239–1245. DOI: 10.1249/MSS.00000000000003651
31. Neagu M, Neagu A. A Decade of Progress in Ultrasound Assessments of Subcutaneous and Total Body Fat: A Scoping Review. *Life (Basel)*. 2025; 15 (2): 236. Published 2025 Feb 5. DOI: 10.3390/life15020236
32. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022; 15 (3): 321–335. DOI: 10.1159/000521241
33. Мамутова Э.М., Шептулина А.Ф., Тимофеев Ю.С., Яфарова А.А., Метельская В.А., Драпкина О.М. Концентрация иридина, эритроферона, миостатина и интерлейкина-6 в сыворотке крови у пациентов с ожирением в зависимости от наличия саркопении. Профилактическая медицина. 2025; 28 (2): 67–73. Mamutova EM, Sheptulina AF, Timofeev YS, Yafarova AA, Metelskaya VA, Drapkina OM. Serum concentrations of irisin, erythroferone, myostatin and interleukin-6 in obese patients depending on the presence of sarcopenia. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025; 28 (2): 67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20252802167>
34. El Dimassi S, Gautier J, Zalc V, Boudaoud S, Istrate D. Body Water Volume Estimation Using Bio Impedance Analysis: Where Are We? *IRBM*. 2024 Jun; 45 (3): 100839. DOI: 10.1016/j.irbm.2024.100839
35. Batista G, Dorna M, Baima J, de Barros J, Gondo F, Biondi R, Sassaki L, de Paiva Sergio Alberto R. Body Fluids Composition Estimated by Bioelectrical Impedance in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [P-081]. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb; 113: S19.
36. Fu H, Wang L, Zhang W, Lu J, Yang M. Diagnostic test accuracy of ultrasound for sarcopenia diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023; 14 (1): 57–70. DOI: 10.1002/jcsm.13149
37. Kokura Y, Nishioka S, Maeda K, Wakabayashi H. Ultrasound utilized by registered dietitians for body composition measurement, nutritional assessment, and nutritional management. *Clin Nutr ESPEN*. 2023; 57: 173–180. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.06.026
38. Kajima T, Kurachi K, Tatsuta K, et al. Myosteatosis Evaluated Based on Intramuscular Adipose Tissue Content Is a Risk Factor for Postoperative Complications in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2025; 31 (7): 1851–1860. DOI: 10.1093/ibd/izae247
39. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41 (9): 895–906. DOI: 10.1111/apt.13156

Статья поступила / Received 05.04.2026

Получена после рецензирования / Revised 13.04.2026

Принята в печать / Accepted 13.04.2026

Сведения об авторах

Табакчи Ольга Эриковна, аспирант кафедры госпитальной терапии¹.

E-mail: olya-akchurina@mail.ru. SPIN-код: 5036-4415. AuthorID: 1262535.

ORCID: 0009-0009-5739-7807.

Мухаметова Дилара Дамировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии¹. E-mail: muhdilyara@gmail.com. SPIN-код: 7998-5365. AuthorID: 953220. ORCID: 0000-0003-2102-0142.

Бодрягина Евгения Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии¹. E-mail: evgenia.bodryagina@kazangmu.ru. SPIN-код: 7518-7885. AuthorID: 824803. ORCID: 0000-0002-9120-3588.

Черемина Наталья Александровна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии². E-mail: doctornat@mail.ru. SPIN-код: 9120-2760. AuthorID: 1148537.

Одинцова Альфия Харисовна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии². E-mail: odincovaa@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1270-5457.

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии¹. E-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru. SPIN-код: 6676-4270. AuthorID: 252778. ORCID: 0000-0001-7069-2725.

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Республика Татарстан, Казань, Россия

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Республика Татарстан, Казань, Россия

Автор для переписки: Табакчи Ольга Эриковна. E-mail: olya-akchurina@mail.ru

About authors

Tabakchi Olga E., graduate student at Dept of Hospital Therapy¹.

E-mail: olya-akchurina@mail.ru. SPIN-code: 5036-4415. AuthorID: 1262535.

ORCID: 0009-0009-5739-7807.

Mukhametova Dilyara D., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Hospital Therapy¹. E-mail: muhdilyara@gmail.com. SPIN-code: 7998-5365. AuthorID: 953220. ORCID: 0000-0003-2102-0142.

Bodryagina Evgenia S., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Hospital Therapy¹. E-mail: evgenia.bodryagina@kazangmu.ru. SPIN-code: 7518-7885. AuthorID: 824803. ORCID: 0000-0002-9120-3588.

Cheremina Natalia A., gastroenterologist at Dept of Gastroenterology². E-mail: doctornat@mail.ru. SPIN-code: 9120-2760. AuthorID: 1148537.

Odintsova Alfiya Kh., PhD Med Sci, head of Gastroenterology Dept². E-mail: odincovaa@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1270-5457.

Abdulganieva Diana I., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Hospital Therapy¹. E-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru. SPIN-code: 6676-4270. AuthorID: 252778. ORCID: 0000-0001-7069-2725.

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Corresponding author: Tabakchi Olga E. E-mail: olya-akchurina@mail.ru

For citation: Tabakchi O.E., Mukhametova D.D., Bodryagina E.S., Cheremina N.A., Odintsova A.Kh., Abdulganieva D.I. Adipose tissue status in patients with inflammatory bowel disease: diagnostic challenges and clinical significance. *Medical alphabet*. 2026; (5): 54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-54-60>



Клинико-лабораторные характеристики пациентов с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с констипацией

Ю. А. Фоминых^{1,2}, Е. О. Матвеева^{1,2}, К. Н. Наджафова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) представляют собой одну из наиболее значимых и сложных проблем современной гастроэнтерологии и общей медицины. Их актуальность определяется совокупностью факторов: чрезвычайно высокой распространенностью, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов, значительными прямыми и косвенными экономическими затратами для систем здравоохранения, сложностями диагностики, а также недостаточной эффективностью существующих терапевтических подходов. Постоянное обновление научных представлений о патогенезе и совершенствование диагностических критериев (Римские критерии IV) лишь подчеркивают динамичный характер этой области медицины и необходимость пристального внимания со стороны исследователей и клиницистов. Исследование было выполнено на базе АКО Елизаветинской больницы.

Цель исследования – оценить микробное разнообразие и маркеры кишечного воспаления у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с подтвержденными диагнозами функционального заболевания кишечника: 15 больных с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора и 15 – с функциональным запором. Всем пациентам были проведены анкетирование с использованием оригинального опросника, полное физикальное обследование, выполнена лабораторно-инструментальная диагностика. С целью исключения органической патологии верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта выполнялись гастроскопия и колоноскопия. Для оценки уровня фекального кальпротектина и биоценоза кишечника у каждого пациента было забрано 2 образца кала, собранных без использования слабительных средств и не подвергнутых заморозке.

Результаты и выводы. Среди пациентов с функциональным запором выявлено более длительное течение констипационного синдрома в сравнении с пациентами с синдромом раздраженного кишечника с запором. У больных с функциональным запором уровень фекального кальпротектина был повышен до «серой зоны» чаще, чем у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором снижение основных представителей комменсальной флоры оказалось более выраженным, чем у пациентов с функциональным запором. В то же время представителей патогенной и условно-патогенной флоры у группы больных с синдромом раздраженного кишечника с запором практически не выявлялось, в отличие от пациентов с функциональным запором.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора, функциональный запор, фекальный кальпротектин, биоценоз кишечника, колонофор-16.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and laboratory characteristics of patients with functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation

Yu. A. Fominykh^{1,2}, E. O. Matveeva^{1,2}, K. N. Nadzhafova¹

¹ V. A. Almazov National Medical Center, Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Functional bowel diseases (FBD) represent one of the most significant and complex problems in modern gastroenterology and general medicine. Their relevance is determined by a combination of factors: their extremely high prevalence, significant negative impact on patients' quality of life, significant direct and indirect economic costs to healthcare systems, diagnostic difficulties, and the limited effectiveness of existing therapeutic approaches. The constant updating of scientific understanding of pathogenesis and the refinement of diagnostic criteria (Rome IV criteria) only highlight the dynamic nature of this field of medicine and the need for close attention from researchers and clinicians. The study was conducted at the Elizavetinskaya Hospital.

The aim of the study was to evaluate microbial diversity and markers of intestinal inflammation in patients with functional bowel diseases.

Materials and methods. The study involved 30 patients with a confirmed diagnosis of functional bowel disease: 15 patients with irritable bowel syndrome with predominantly constipation and 15 with functional constipation. All patients completed an original questionnaire, underwent a complete physical examination, and underwent laboratory and instrumental diagnostics. Gastrosocopy and colonoscopy were performed to rule out organic pathology of the upper and lower gastrointestinal tract. To assess the level of fecal calprotectin and intestinal biocenosis, two stool samples were collected from each patient without the use of laxatives and not frozen.

Results and conclusions. Patients with functional constipation had a longer duration of constipation compared to patients with irritable bowel syndrome and constipation. Fecal calprotectin levels were elevated to the «gray zone» more frequently in patients with functional constipation than in patients with irritable bowel syndrome and constipation. Patients with irritable bowel syndrome and constipation had a more pronounced reduction in the key commensal flora than those with functional constipation. However, pathogenic and opportunistic flora were virtually absent in the group of patients with irritable bowel syndrome and constipation, unlike those with functional constipation.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome with predominance of constipation, functional constipation, fecal calcoprotecin, intestinal biosis, colonophorus-16

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

Введение

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) с констипацией представляют собой значимую глобальную проблему здравоохранения. Актуальность вопроса обусловлена высокой распространенностью, серьезным негативным влиянием на качество жизни и увеличением нагрузки на систему здравоохранения. Согласно крупному международному исследованию 2025 г. Rome Foundation Global Epidemiology Study с участием 54 127 человек из 26 стран, ФЗК затрагивают значительную часть взрослого населения (табл. 1) [1–3].

Чаше ФЗК встречаются у женщин – соотношение женского пола к мужскому составляет 2:1. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст, в среднем 20–40 лет, но симптомы могут сохраняться и среди пациентов старших возрастных групп. Что касается географических особенностей, то ФЗК чаще встречаются в странах с высоким уровнем урбанизации и индустриализации, а также у населения с западным типом питания. В развивающихся странах показатели ФЗК ниже, но также имеют тенденцию к росту с увеличением стрессовых факторов и изменением образа жизни [4].

Патофизиологические механизмы ФЗК, в особенности с СРК и ФЗ, как наиболее ярких представителей данной группы, еще не полностью изучены, при этом различные факторы способствуют возникновению и прогрессированию заболевания, включая поверхностное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, нарушение функции эпителиального барьера, активацию иммунной системы слизистой оболочки, дисбиоз микробиоты кишечника, психологический стресс и нарушение регуляции оси мозг–кишечник–микробиота [5, 6].

Кишечный микробиом состоит из разнообразных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейших, которые играют решающую роль в различных физиологических процессах. Эти микробы способствуют метаболизму питательных веществ и лекарств, поддерживают структурную целостность слизистого барьера кишечника, модулируют иммунные реакции и обеспечивают защиту от патогенов [7, 8]. Проксимальный отдел толстой кишки и слепая кишка содержат наибольшее количество микробиоты. Хотя состав микробиоты претерпевает значительные изменения с возрастом, в здоровой толстой кишке он, как правило, остается стабильным с течением времени [9]. В настоящее время идентифицировано и охарактеризовано лишь около трети видов бактерий, при этом преобладающими филами в желудочно-кишечном тракте являются Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria.

Комменсальные организмы, которые обычно населяют кишечник, играют решающую роль в регулировании сигнальных молекул и метаболитов, необходимых для поддержания гомеостаза кишечника и стабильного развития слизистой иммунной системы. Тесное взаимодействие между микробиомом кишечника и иммунной системой необходимо для сохранения иммунного баланса. Даже незначительные нарушения микробиоты кишечника могут привести к иммунной дисфункции, вызывая воспаление и аномальные иммунные реакции. Такие нарушения могут ослабить целостность кишечного барьера, что приводит к повышению кишечной проницаемости [10, 11]. Это состояние позволяет патогенам, таким как токсины, бактерии и другие молекулы, проникать в кровоток, что, в свою очередь, вызывает ответную реакцию и усугубление симптомов, связанных с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Это состояние известно как дисбиоз кишечника. Факторы, способствующие его развитию, включают стресс и генетическую предрасположенность, использование антибиотиков, изменения в рационе питания и образа жизни.

Дисбиоз может нарушать гомеостаз слизистой оболочки и участвовать в развитии желудочно-кишечных расстройств, включая СРК и ФЗ [12]. Местные провоспалительные эффекты, лежащие в основе low-grade воспаления в стенке кишки, частично связаны с дисбиозом кишечной микрофлоры. Например, грамотрицательные бактерии, такие как *Fusobacterium* и *Escherichia*, которые считаются потенциальными патобионтами при СРК, выделяют липополисахариды, способные вызывать воспаление. В отличие от этого, при этих заболеваниях часто наблюдается снижение численности бактерий семейств *Lactobacillaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты с известными противовоспалительными свойствами.

Поскольку в основе ФЗК лежит дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, с развитием хронического, длительно текущего низкоинтенсивного воспаления в стенке кишечника, одним из перспективных маркеров диагностики может быть фекальный кальпротектин (ФК). Это гетеродимерный комплекс, состоящий из двух белков S100, впервые выделенный из мозга крупного рогатого скота в 1965 г. Он представляет собой кальций- и цинксвязывающий белок, гетеродимер, состоящий из белков S100A8 и S100A9, и обнаруживается в цитоплазме таких клеток, как гранулоциты и макрофаги, при их активации. Кальпротектин обладает антибактериальной активностью, индуцирует апоптоз и хемотаксис и секретируется эпителиальными клетками после обнаружения цитокинов или бактериальных продуктов [13, 14].

Таблица 1
Распространенность ФЗК в мире

Заболевание / Показатель	Глобальная распространенность	Ключевые характеристики
Любое ФЗК (по критериям Rome IV)	33,2% взрослых	Схожая распространенность по всему миру
Функциональный запор (ФЗ)	11,7% взрослых	Наиболее частое ФЗК в целом. Диагноз ставится при отсутствии структурных или биохимических аномалий
Синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием запора (СРК-3)	Подгруппа 4,1% (общая распространенность СРК)	Входит в группу СРК, диагностируется при наличии рецидивирующей абдоминальной боли, связанной с дефекацией или изменением характера стула
Госпитализация по поводу запора (дети, РФ)	Рост с 8,2% (2014) до 16,9% (2024) в структуре госпитализаций	Запор – вторая по частоте причина госпитализации в детском гастроэнтерологическом отделении

Кальпротектин присутствует в кале благодаря миграции нейтрофилов к клеткам кишечника при наличии патогена, вызывающего воспаление. Эта молекула устойчива к кишечным протеазам, а также к панкреатическим секретам, что делает ее стабильной в кале до одной недели, облегчая транспортировку образцов в лабораторию для анализа. Основным методом обнаружения фекального кальпротектина является иммуноферментный анализ. Значение более 100 мкг/г считается повышенным (референсные значения могут отличаться в зависимости от лаборатории).

На сегодняшний день в распоряжении клиницистов имеется IV редакция Римских критериев функциональных гастроэнтерологических расстройств с принятыми в 2021 г. модификациями, а также действующие клинические рекомендации нашей страны по диагностике и лечению запора и СРК, которые позволяют оптимизировать диагностику и лечение ФЗК [15–18].

Данные оригинального исследования

Цель исследования

Оценить микробное разнообразие и маркеры кишечного воспаления у пациентов с ФЗ и СРК-3.

Актуальность исследования

Оценка воспалительного фона и микробиоценоза кишечника у пациентов с констипационным синдромом функционального генеза может расширить возможности для персонифицированного подхода к ведению таких больных с точки зрения оценки рисков развития колоректального рака и его профилактики, в которой важное место занимает коррекция констипации.

Задачи исследования

1. Сравнить длительность течения констипационного синдрома на момент обращения у больных с ФЗ и СРК-3.
2. Изучить уровни ФК у пациентов с ФЗ и СРК-3.
3. Оценить микробное разнообразие биоценоза кишечника у больных с ФЗ и СРК-3.
4. Изучить взаимосвязи длительности течения констипационного синдрома, уровнями ФК и особенностями микробного пейзажа кишечника у пациентов с ФЗ и СРК-3.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов с ФЗК, обратившихся за помощью в амбулаторно-поликлинический корпус Елизаветинской больницы с жалобами на задержку стула разной степени выраженности (табл. 2). Всем пациентам проводились: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, выполнялся клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение уровня

билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глюкозы, креатинина и уровня электролитов: калия, натрия, кальция), общий анализ мочи, а также проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. С целью исключения органической патологии ЖКТ как причины запора всем пациентам перед включением в исследование была выполнена гастроскопия и колоноскопия.

Согласно Римским критериям IV пересмотра, пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы: пациенты с СРК-3 и ФЗ. Каждая группа включала по 15 человек. Все пациенты были ознакомлены с информационным листом и подписали добровольное информированное согласие на исследование.

Для оценки биоценоза кишечника и уровня фекального кальпротектина у каждого пациента было забрано 2 образца кала, собранных без использования слабительных средств и не подвергнутых заморозке. Лабораторные исследования кала выполнялись в научно-исследовательской лаборатории «Эксплана» г. Санкт-Петербурга. С целью оценки микробного разнообразия толстой кишки выполнялось исследование «Колонофлор-16 (биоценоз)». Исследование предназначено для количественной оценки состояния микробиоты кишечника у детей (от 14 лет) и взрослых методом полимеразной цепной реакции. Анализируется более 25 показателей, в том числе анаэробные бактерии, представители патогенной и условно-патогенной флоры кишечника, а также маркеры колоректального рака (табл. 3).

Референсные значения лаборатории по уровню ФК были следующие: <80 мкг/г – отсутствие воспалительных процессов; 80,0–160,0 мкг/г («серая зона») – слабо выраженный воспалительный процесс; >160 мкг/г – наличие нейтрофильного инфильтрата в ЖКТ.

Таблица 2
Распространенность жалоб у обследованных пациентов

Жалоба	Процент встречаемости у пациентов, %
Нарушение стула в виде запора	100
Боли в животе без четкой локализации	47
Метеоризм разной степени выраженности	68
Необходимость натуживания при дефекации	69
Необходимость ручного пособия при дефекации	36
Тошнота, боли в эпигастрии	1
Слабость, повышенная утомляемость, головная боль	11

Таблица 3
Группы микроорганизмов, входящие в состав теста «Колонофлор-16»

Группа микроорганизмов	Роль и значение	Конкретные примеры (в анализе)
Нормальная (облигатная) флора	Основа здоровья кишечника: защита, синтез витаминов, поддержка иммунитета и пищеварения	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Escherichia coli</i> (непатогенная)
Условно-патогенная флора	В норме присутствуют в малом количестве. При росте могут вызывать воспаление, диарею, вздутие	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i>
Патогенные микроорганизмы	В норме отсутствуют. Их обнаружение указывает на кишечную инфекцию	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> (токсигенные штаммы)
Микроорганизмы-маркеры патологических состояний	Их количество меняется при определенных патологиях, служит диагностическим ориентиром	<i>Akkermansia muciniphila</i> (снижение – риск метаболических нарушений), <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Parvimonas micra</i> (ассоциированы с риском колоректального рака)

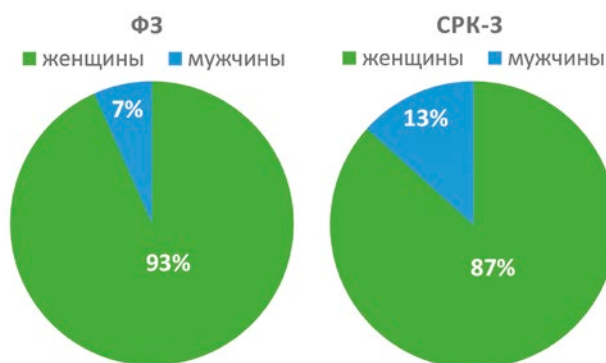


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах



Рисунок 2. Средний возраст пациентов с ФЗ и СРК-3



Рисунок 3. Средняя длительность запора на момент обращения к врачу у пациентов с ФЗ и СРК-3

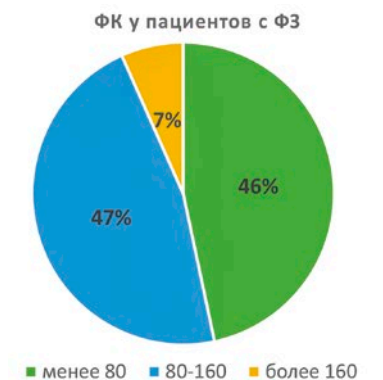


Рисунок 4. Уровни ФК у пациентов с ФЗ



Для анализа данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительная частота (в процентах). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости определен при $p < 0,05$. В целях корреляционного анализа рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 30 пациентов с подтвержденными ФЗК: 15 больных с СРК-3 и 15 – с ФЗ. Результат оценки половой структуры в обеих группах показал преобладание женского пола, что соответствует общепринятым тенденциям формирования ФЗК (рис. 1).

Средний возраст пациентов в группе ФЗ составил 55,0 (35,0–64,0) лет. Эти данные соответствуют общепринятым представлениям о том, что данная патология может встречаться в любой возрастной категории с тенденцией к увеличению в более пожилом возрасте. Средний возраст пациентов в группе СРК-3 составил 37,0 (28,0–46,0) лет, что подтверждает данные о более высокой распространенности данной патологии среди молодого и трудоспособного населения, делая ее социально значимой проблемой (рис. 2).

Анализ анамнестических данных показал, что средняя длительность анамнеза констипационного синдрома до установки диагноза в группе ФЗ оказалась статистически значимо выше, чем в группе СРК-3 ($p < 0,001$), и составила 11 (9,0–12,0) лет для пациентов с ФЗ и 3 (1,0–4,0) года для пациентов с СРК-3 соответственно. Это, вероятно, связано с отсутствием болевого синдрома у пациентов с ФЗ, что объясняет их меньшую обращаемость за медицинской помощью (рис. 3). Пациенты с СРК-3 значительно чаще страдают болевым синдромом, который существенно ухудшает качество жизни у пациентов, вынуждая чаще обращаться за медицинской помощью.

Анализ образцов кала на уровень ФК показал, что в уровне ФК группе ФЗ оказались статистически значимо выше, чем в группе СРК-3 ($p = 0,003$). В группе ФЗ (рис. 4) из 15 пациентов у 7 (46%) не было выявлено повышения фекальных маркеров кишечного воспаления. У 7 пациентов (47%) уровень ФК находился в так называемой серой зоне, что свидетельствует о наличии слабовыраженного или низкоинтенсивного воспаления. У 1 пациента (7%) было выявлено повышение ФК более 160 мкг/г, что свидетельствует о наличии нейтрофильной инфильтрации, требующей повторного анализа в динамике.

В группе СРК-3 из 15 пациентов у 11 человек (73%) уровень ФК был в пределах нормы, а показатели у 4 пациентов (27%) находились в «серой зоне» (рис. 5). Значений, превышающих верхний пороговый уровень среди пациентов с СРК-3, не было выявлено.

Данные изменения, вероятнее всего, связаны с длительным течением констипации у пациентов с ФЗ, что в дальнейшем приводит к более глубоким изменениям в слизистой оболочке

толстой кишки с формированием низкоинтенсивного хронического воспаления. В то же время более короткий анамнез констипации у пациентов с СРК-З менее ассоциирован с повышением ФК до диагностически значимого уровня.

Оценка биоценоза толстой кишки пациентов с ФЗ показала, что у 14 пациентов (93 %) было выявлено снижение уровня *Lactobacillus spp.*, у 8 пациентов (53 %) отмечено снижение *Bifidobacterium spp.* Соотношение *Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii*, являющееся маркером дисбиоза кишечника, а также признаком формирующегося воспаления в стенке кишки, было повышено у 4 пациентов (27 %). На фоне сниженного содержания комменсальных бактерий у 7 пациентов (53 %) определялся избыточный рост условно-патогенной флоры, а также выявлены патогенные микроорганизмы, такие как *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cl. perfringens* и *Fusobacterium nucleatum* (рис. 6).

Fusobacterium nucleatum имеет четкую связь с развитием и прогрессированием колоректального рака. Это не просто пассивный «свидетель», а активный участник патогенеза колоректального рака. Ее появление в образцах кала пациентов с ФЗК является важным диагностическим маркером, своевременное выявление и коррекция которого поможет предотвратить развитие грозных заболеваний в будущем.

Оценка биоценоза толстой кишки у пациентов с СРК-З показала, что у всех пациентов определялось снижение *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* У большинства пациентов (12 больных, 80 %) диагностировано увеличение показателя соотношения *Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii*, что указывает на большую частоту встречаемости дисбиотических расстройств у пациентов с СРК-З. Среди образцов кала у 5 пациентов (33 %) также было выявлено снижение *Faecalibacterium prausnitzii* – бактерии, которая играет ключевую роль в поддержании стабильного состояния кишечника и является основным продуцентом масляной кислоты (рис. 7). Причем только среди образцов пациентов с СРК-З было отмечено снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающей выраженным протективным эффектом в отношении толстой кишки. Эта бактерия способна стимулировать выработку интерлейкина-10 (IL-10) – мощного противовоспалительного белка, который помогает сдерживать чрезмерные иммунные реакции и поддерживать толерантность



Рисунок 5. Уровни ФК у пациентов с СРК-З

в кишечнике. Также *F. prausnitzii* способствует расщеплению сложных углеводов (например, целлюлозы) и поддерживает оптимальный pH в кишечнике, создавая условия для роста других полезных микроорганизмов. Снижение ее количества в образцах кала может быть предрасполагающим фактором к прогрессированию воспаления, в том числе и воспалению low-grade среди пациентов с ФЗК. Снижение данного вида бактерий не было зарегистрировано в образцах кала пациентов с ФЗ. Лишь у 1 пациента с СРК-З было выявлено присутствие условно-патогенной флоры в виде *Citobacter spp.* В ходе анализа выявлены корреляции средней силы между большей длительностью анамнеза констипационного синдрома, а также повышением уровня ФК до уровня «серой зоны» с появлением патогенных бактерий рода *Fusobacterium nucleatum*.

Выводы

1. Анамнестическая длительность течения констипационного синдрома на момент обращения к врачу у пациентов с ФЗ оказалась в 2,5 раза больше, чем у пациентов с СРК-З.
2. У пациентов с ФЗ в сравнении с пациентами с СРК-З показатели ФК статистически значимо выше и часто находятся в «серой зоне».
3. В обеих группах больных отмечается значительное снижение содержания представителей комменсальной флоры. У пациентов с ФЗ отмечается преимущественное снижение *Lactobacillus spp.*, у пациентов с СРК-З отмечается снижение *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* У пациентов с СРК-З выявлено снижение *Faecalibacterium prausnitzii*.
4. У пациентов с ФЗ более длительный анамнез констипационного синдрома, а также повышение уровня ФК до уровня «серой зоны» коррелируют с появлением патогенных бактерий рода *Fusobacterium nucleatum*.

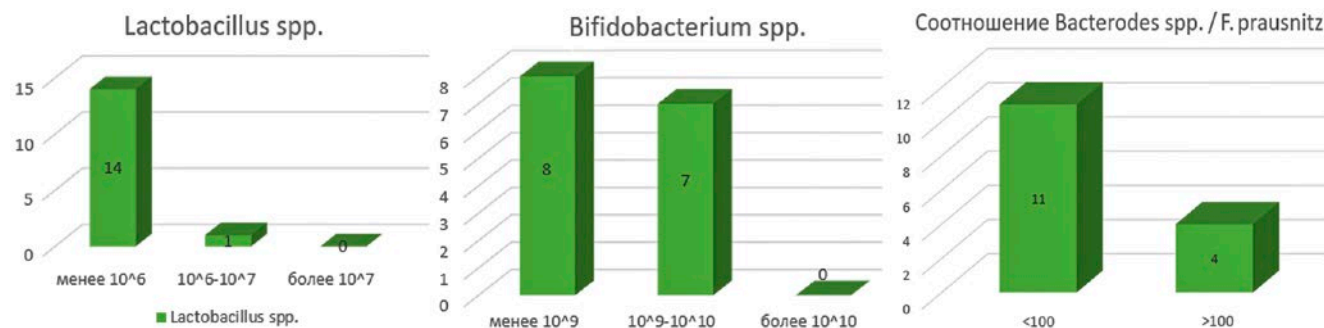


Рисунок 6. Особенности биоценоза толстой кишки у пациентов с ФЗ

Заключение

Актуальность ФЗК тесно связана с проблемами их диагностики. По определению, это расстройства, при которых симптомы (боль в животе, метеоризм, нарушение стула) не могут быть объяснены структурными или биохимическими изменениями. Этот диагноз исключения требует от врача проведения тщательного, а иногда и достаточно объемного обследования, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и может быть психологически и финансово затратно для пациента.

На сегодняшний день ФК – это не просто показатель, позволяющий дифференцировать органическую патологию от функциональной, но еще и возможный маркер низкоинтенсивного воспаления при ФЗК, который косвенно отражает глубину дисбиотических нарушений в толстой кишке. Что касается оценки биоценоза методом «Колонофлор-16», то она помогает выявить особенности микробного пейзажа конкретного пациента. Это позволяет назначить более эффективную персонализированную терапию, а также выявить наличие потенциально опасных возбудителей, причастных к патогенезу колоректального рака и воспалительных заболеваний кишечника.

Список литературы / References

- Tomkiv N, Patison OS, Hreinsson J, Sperber AD, Bangdiwala SI, Törnblom H, Simrén M. Global prevalence, characterization and impact of Functional Bowel Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2025 Sep 29. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003782. Epub ahead of print. PMID: 41020663.
- Van Der Schoot A, Katsirna Z, Whelan K, et al. Systematic review and meta-analysis: foods, drinks and diets and their effect on chronic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024; 59: 157–174. DOI: 10.1111/apt.17782
- Вихарева Е.Г., Коваленко Т.В., Копытова А.С. и др. Запоры у детей: динамика госпитализированной заболеваемости и прогноз. *Modern problems of science and education*. 2025; (4): 28–28. Vihareva E.G., Kovalenko T.V., Kopytova A.S. et al. Constipation in children: dynamics of hospitalized morbidity and prognosis. *Modern problems of science and education*. 2025 (4): 28–28. (In Russ.).
- Барышникова Н.В., Ниязов Р.М., Наджафова К.Н. и др. Место ипидакрина в составе комбинированной терапии у пациентов с инертной толстой кишкой. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; (4): 44–45. Baryshnikova N.V., Niyazov R.M., Nadzhafova K.N. et al. The place of ipidacrine in combination therapy in patients with an inert colon. *University Therapeutic Bulletin*. 2022; (4): 44–45. (In Russ.).
- Галагуза М.М., Борщев Ю.Ю., Борщева О.В. и др. Роль кишечной микробиоты и микробных метаболитов в развитии функциональных запоров. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 220 (12): 86–96. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-86-96 Galagudza M.M., Borshchev Yu.Yu., Borshcheva O.V. et al. The role of intestinal microbiota and microbial metabolites in the development of functional constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 220 (12): 86–96. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-86-96
- Фоминих Ю.А., Успенский Ю.П., Матвеева Е.О. и др. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025; 234 (2): 215–222. Fominykh Yu.A., Uspensky Yu.P., Matveeva E.O. et al. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025; 234 (2): 215–222. (In Russ.).

Сведения об авторах

Фоминих Юлия Александровна, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой¹, проф. кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана². E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813
Матвеева Евгения Олеговна, методолог, лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой¹, лаборант кафедры факультетской терапии профессора В.А. Вальдмана². E-mail: ks_rp@mail.ru. SPIN: 2900-1555. ORCID: 0009-0009-4622-9795
Наджафова Кямала Низамитдиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой¹. E-mail: kyamalyok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8419-0272

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Матвеева Евгения Олеговна. E-mail: ks_rp@mail.ru

Для цитирования: Фоминих Ю.А., Матвеева Е.О., Наджафова К.Н. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с констипацией. *Медицинский алфавит*. 2026; (5): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-61-66>

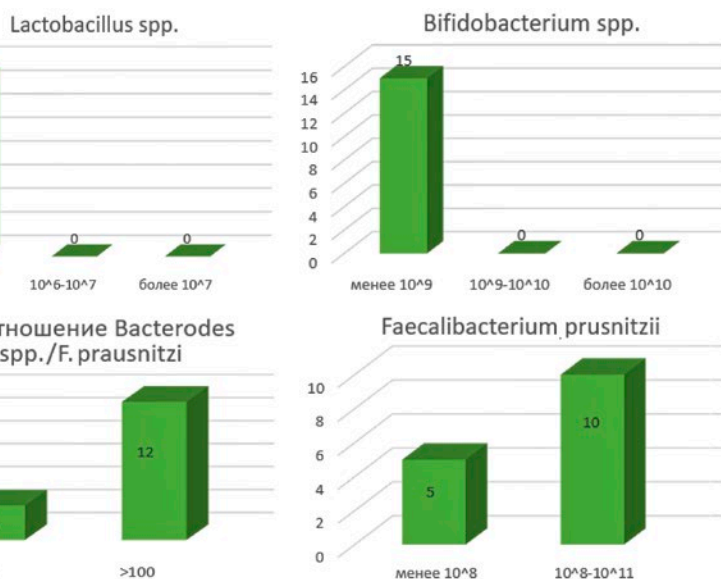


Рисунок 7. Особенности биоценоза толстой кишки у пациентов с СРК-3

- Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y. et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann. Transl. Med.* 2021; (9): 1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
- Chaudhry T.S., Senapati S.G., Gadani S. et al. The Impact of Microbiota on the Gut-Brain Axis: Examining the Complex Interplay and Implications. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 5231. DOI: 10.3390/jcm12165231
- Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020; 30: 492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7
- Hanning N., Edwinton A.L., Ceuleers H. et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: A systematic review. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 1756284821993586. DOI: 10.1177/1756284821993586
- Incze O., Bacsur P., Resál T. et al. The Influence of Nutrition on Intestinal Permeability and the Microbiome in Health and Disease. *Front. Nutr.* 2022; 9: 718710. DOI: 10.3389/fnut.2022.718710
- Chandrasekaran P., Weiskirchen S., Weiskirchen R. Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25: 6022. DOI: 10.3390/ijms25116022
- Puolanne AM, Kolho KL, Alffhan H. et al. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2017; 62: 3123–30. DOI: 10.1007/s10620-017-4770-0
- Sarsu SB, Erbagci AB, Ulusal H. et al. Place of Calprotectin, Lactoferrin, and High-Mobility Group Box 1 Protein on Diagnosis of Acute Appendicitis with Children. *Indian J Surg.* 2017; 79: 131–6. DOI: 10.1007/s12262-015-1441-2
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–1279.
- Клинические рекомендации. Запор у взрослых. 2024 г. https://www.gastro.ru/clinicalrecommendations/R_zapor.pdf
- Клинические рекомендации. Constipation in adults. 2024. https://www.gastro.ru/clinicalrecommendations/R_zapor.pdf
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А. и др. Клинические рекомендации по лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. https://www.gastro.ru/clinicalrecommendations/R_srk.pdf
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A. et al. Clinical guidelines for the treatment of patients with irritable bowel syndrome. https://www.gastro.ru/clinicalrecommendations/R_srk.pdf
- Burki T.K. (2022). Modifying Rome IV for clinical practice. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2022; 7 (2): 116. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00478-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00478-7)

Статья поступила / Received 23.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 18.03.2026

Принята в печать / Accepted 18.03.2026

About authors

Fominykh Yulia A., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic¹, professor at Dept of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman². E-mail: jaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2436-3813
Matveeva Evgeniya O., methodologist, laboratory assistant at Dept of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic¹, laboratory assistant at Dept of Faculty Therapy of Professor V.A. Waldman². E-mail: ks_rp@mail.ru. SPIN: 2900-1555. ORCID: 0009-0009-4622-9795
Nadzhafova Kyamalya N., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic¹. E-mail: kyamalyok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8419-0272

¹ V.A. Almazov National Medical Center, Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Matveeva Evgenia O. E-mail: ks_rp@mail.ru

For citation: Fominykh Yu. A., Matveeva E.O., Nadzhafova K.N. Clinical and laboratory characteristics of patients with functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Medical alphabet*. 2026; (5): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-61-66>



Роль висцерального жира в формировании печеночных и кардиальных изменений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела

С. В. Туркина¹, Е. Е. Горбачева^{1,2}, И. А. Тыщенко¹, М. Н. Титаренко¹,
Ю. Е. Лопушкова¹, М. А. Косивцова¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

² ФГБУЗ «Волгоградский медицинский клинический центр» ФМБА России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает ведущее место в мире среди болезней печени и сопровождается развитием стеатоза и стеатогепатита, а в некоторых случаях прогрессируя до цирроза и гепатокарциномы. Принято считать, что НАЖБП в большинстве случаев ассоциирована с избыточной массой тела и ожирением. Вместе с тем избыток висцерального жира встречается у пациентов и с нормальной массой тела (НМТ).

Цель. Целью данного исследования стала оценка роли висцерального ожирения (ВО) в формировании печеночных и кардиальных изменений у пациентов с НАЖБП и нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 135 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС)) и НАЖБП в возрасте от 45 до 65 лет, из которых сформировали 3 группы: с НМТ, избыточной массой тела и ожирением. Группу контроля, 30 человек, составили пациенты, не имеющие НАЖБП в анамнезе, в возрасте от 50 до 63 лет. Всем пациентам проводились оценка антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела, измерение объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ) и соотношения ОТ/ОБ), выполнение эхокардиографического исследования, биохимических показателей крови с определением состояния печени по расчетным индексам стеатоза (FLI) и фиброза (FIB-4), расчетом индексов висцерального ожирения (ИВО) и относительной жировой массы (RFM).

Результаты. Установлено, что выраженность ВО у пациентов с диагностированными НАЖБП и НМТ была сопоставима с пациентами, имеющими избыточную массу тела и ожирение по таким показателям, как соотношение ОТ/ОБ, ИВО, наличие признаков тяжелой дисфункции висцеральной жировой ткани и индексу RFM. В группе пациентов с НАЖБП и НМТ ИВО коррелировал с тяжестью фиброза печени FIB-4, а RFM – с показателями, характеризующими повреждение печени.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости понимания патогенетических особенностей формирования нового фенотипа НАЖБП для разработки эффективной терапии данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, сердечно-сосудистые заболевания, висцеральный жир, нормальная масса тела.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of visceral fat in the formation of hepatic and cardiac changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight

S. V. Turkina¹, E. E. Gorbacheva^{1,2}, I. A. Tyshchenko¹, M. N. Titarenko¹,
Yu. E. Lopushkova¹, M. N. Kosivtsova¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Volgograd, Russia

SUMMARY

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) occupies a leading place in the world among liver diseases and is accompanied by the development of steatosis and steatohepatitis, and in some cases progressing to cirrhosis and hepatocarcinoma. It is generally believed that NAFLD in most cases is associated with overweight and obesity. However, excess visceral fat is also found in patients with normal body weight (BMI).

Aim. The aim of this study was to evaluate the role of visceral obesity (VO) in the formation of hepatic and cardiac changes in patients with NAFLD and normal body weight, overweight and obesity.

Materials and methods. The study included 135 patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, ischemic heart disease (IHD)) and NAFLD between the ages of 45 and 65, what formed 3 groups: with normal body weight (NBW) overweight and obesity. The control group – 30 patients without a history of NAFLD, aged 50 to 63 years. All patients underwent an assessment of anthropometric parameters (height, weight, body mass index, measurement of WHR (W: H) = Waist circumference / Hip circumference, echocardiography, biochemical blood tests with determination of liver condition by calculated Fatty Liver Index (FLI) and Fibrosis-4 index (FIB-4), calculation of Visceral Adiposity Index (VAI) and Relative Fat Mass (RFM) indexes.

Results. It was found that the severity of VO in patients with NAFLD and NBW was comparable with patients who were overweight and obesity in indexes: Waist circumference / Hip circumference (WHR), VAI, presence of signs of severe dysfunction of Visceral adipose tissue (VAT), and the RFM index. In the group of patients with NAFLD and NBW, VAI correlated with the severity of liver fibrosis FIB-4, and RFM with indicators characterizing liver damage.

Conclusion. The data obtained indicate the need to understand the pathogenetic features of the formation of a new NAFLD phenotype in order to develop effective therapy for this category of patients.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, fatty steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, cardiovascular diseases, visceral fat, normal body weight.

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

Актуальность

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в мире составляет около 30% (95% доверительный интервал (ДИ) 27,88–32,32), увеличивая риск прогрессирования фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и связанной с этим смертности [1]. Являясь мультисистемным заболеванием ассоциирована с множественными внепеченочными осложнениями, и прежде всего с кардиометаболическими заболеваниями, увеличивая риск фатальных и нефатальных событий и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5–2,5 раза независимо от традиционных кардиометаболических факторов риска, но в зависимости от тяжести стеатоза и фиброза печени [2, 3]. Рост заболеваемости НАЖБП наблюдается и в России. Так, согласно результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2 (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проведенного в 2022 г., включавшего 5161 респондента с НАЖБП в возрасте 25–64 лет, высокий индекс стеатоза печени (FLI ≥ 60 ед.) был выявлен у 38,5% мужчин и 26,6% женщин [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ3, завершившегося в 2025 г., показатель прироста распространенности НАЖБП составил +7,9% (ЭССЕ-РФ 2–39,2% vs ЭССЕ-РФ 3–42,3%). Выполненное исследование продемонстрировало высокую долю пациентов с такими кардиометаболическими факторами риска, как ожирение, предиабет и сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), неспецифическое воспаление [5]. Следует отметить, что среди пациентов с НАЖБП растет доля пациентов с нормальной массой тела (НМТ), поражая 5–20% населения мира, при этом она чаще встречается в азиатских группах (~45%) [6], также являясь потенциальным фактором риска прогрессирующего фиброза печени и повышенного риска общей и сердечно-сосудистой смертности [6, 7], что еще раз подчеркивает важность понимания патогенетических особенностей формирования и лечения НАЖБП у лиц с отсутствующими традиционными маркерами ожирения. По данным ранее проведенного нами исследования, частота встречаемости НАЖБП у лиц с НМТ в Волгоградском регионе (исследование проводилось в рамках гранта администрации Волгоградской области «Оценка риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела в Волгоградской области») составила 16,2% [8]. Частота встречаемости таких кардиометаболических факторов риска, как предиабет, составила 26,6%, у 15,6% больных к моменту исследования был диагностирован СД 2 типа, более половины пациентов имели дислипидемию, 79,56% – инсулинорезистентность, 35,9% – АГ [9]. В настоящее время остается малоизученной частота встречаемости висцерального ожирения (ВО) у пациентов с НАЖБП, имеющих НМТ, а также оценка влияния степени ВО и дисфункции висцерального жира (ДВЖ) на формирование печеночных и кардиальных изменений у этой категории пациентов. По данным исследования Feng R. et al. [10], включавшего 1179 человек в возрасте от 20 до 70 лет с НАЖБП и НМТ, было отмечено, что индекс висцерального жира у них был значительно выше, чем у лиц с повышенной массой тела без НАЖБП. Целью нашего исследования стала оценка частоты

встречаемости и вклада ВО в формирование печеночных и кардиальных изменений у пациентов с НАЖБП и НМТ в сравнении с лицами, имеющими избыточную массу тела или ожирение и НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование в клинических условиях (2016–2024). В исследование включены 135 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС)) и НАЖБП в возрасте от 45 до 65 лет. Группу контроля, 30 человек, составили пациенты, не имеющие НАЖБП в анамнезе в возрасте от 50 до 63 лет. В зависимости от массы тела пациенты были рандомизированы в следующие группы: I группа больных (n=32) (возраст – 59,5 [50; 64] лет) – с НМТ; II группа (n=29) (возраст – 58,7 [51; 65] лет) – с избыточной массой тела; III группа (n=44) (возраст – 57,8 [52; 63] лет) – с ожирением I–II ст.; IV – контрольная группа (n=30) (возраст – 58,3 [53; 64] лет) – пациенты с ССЗ с избыточной массой тела без НАЖБП. Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний и объем проводимой терапии соответствовали клиническими рекомендациями российских медицинских обществ по АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Критериями исключения больных из исследования являлись: нестабильная стенокардия; сердечная недостаточность III–IV ФК по классификации ОССН; гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости; наличие у пациентов СД 2 типа, HbA1c $> 8,0\%$; клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек и системы крови в стадии обострения, требующие медикаментозного лечения или значительно влияющие на оценку исследуемых параметров. При первичном осмотре осуществили сбор анамнеза, антропометрических данных с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Регистрировали показатели «офисного» артериального давления (АД) на обеих руках и частоты сердечных сокращений (ЧСС). НАЖБП диагностировали на основании Клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП [11]. Ультразвуковое исследование печени с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала проводилось на аппарате Siemens Sonoline G50, Германия. Оценка лабораторных показателей (исследование активности аланиновой [АЛТ] и аспарагиновой аминотрансфераз [АСТ], γ -глутамилтранспептидазы [ГГТП], общего холестерина и его фракций – холестерина липопротеинов низкой плотности [ХС ЛПНП], холестерина липопротеинов высокой плотности [ХС ЛПВП], триглицеридов в сыворотке крови) проводилась на биохимическом анализаторе Liasys-2 (Analyzer Medical System Srl, Италия). Для оценки ВО проводили расчет индексов относительной жировой массы (Relative fat mass) (RFM) [12] и висцерального ожирения (ИВО). Формула для расчета RFM для мужчин: $RFM = 64 - (20 \times [\text{рост}/\text{ОТ}])$, норма до 25%; для женщин: $RFM = 76 - (20 \times [\text{рост}/\text{ОТ}])$, норма до 30%, где ОТ – окружность талии. Показатель RFM, наряду с ИМТ, по данным Sacciatore S. et al. (2024), является не только суррогатным маркером ВО, но и надежным методом выявления лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (АГ у женщин и СД у обоих полов) [13]. ИВО [14] позволяет

провести градацию по степени выраженности дисфункции жировой ткани (ДЖТ) по увеличению показателя относительно возрастной нормы. Возрастная норма для пациентов, вошедших в исследование, составляет $\leq 1,93$. Значение ИВО 1,94–2,32 соответствует небольшой ДЖТ, 2,32–3,25 – умеренной ДЖТ, ИВО $> 3,25$ – выраженной ДЖТ. Согласно клиническим рекомендациям проводилась неинвазивная оценка выраженности стеатоза печени FLI и фиброза печени (FIB-4) [11, 15]. Оценка структурно-функционального состояния миокарда проводилась на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия) согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024» [16]. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

Включенные в исследование пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, характеру проводимой базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, и, при наличии, СД 2 типа.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Описательная статистика представлена в виде Ме [IQR], где Ме – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль; 75 перцентиль. При сравнении количественных данных использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) (при распределении, отличном от нормального). Для оценки частоты встречаемости признаков применяли критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимым считали различие в показателях групп более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

Несмотря на то что и в настоящее время ИМТ широко используется для оценки и классификации ожирения, он не является точным инструментом для оценки наличия висцеральной жировой ткани в организме. Поэтому выявление ВО как маркера кардиоваскулярного и кардиометаболического риска является неотъемлемой задачей при курации пациентов с НМТ. Соотношение объем талии (ОТ)/объем бедер (ОБ) является важным антропометрическим показателем, изменение которого отражает наличие абдоминального ожирения и риска возникновения сердечно-сосудистого неблагоприятного прогноза. В проведенном нами исследовании отмечено, что у пациентов НАЖБП и НМТ показатель ОТ/ОБ составил 0,89 [0,8; 0,9] как у мужчин, так и у женщин. Обращает на себя внимание то, что у 89 % женщин и 53 % мужчин ОТ/

ОБ был $> 0,85$ и $> 0,9$ соответственно, статистически значимо не отличаясь от соотношения ОТ/ОБ пациентов II–IV групп (*табл. 1*).

Индекс относительной жировой массы (RFM), учитывающий распределение жира и позволяющий избежать ошибочной классификации ожирения у людей с высокой мышечной массой и лучше отражающий абдоминальное ожирение, чем ИМТ, в первой группе превышал норму у 84 % женщин и у 15 % мужчин и не имел достоверных статистически значимых различий с группами II, III, IV (*табл. 1*).

ИВО служит индикатором нарушения функции висцерального жира, связанной с резистентностью к инсулину и кардиометаболическими рисками. Данные проведенного исследования демонстрируют, что ИВО был повышен во всех группах пациентов и составил 5,8 [3; 8], 5,5 [4; 7], 6,3 [4; 9] и 4,7 [2; 5] в I, II, III и IV группах соответственно. При этом у пациентов I группы он был статистически значимо выше по сравнению с пациентами IV группы, не имеющих НАЖБП ($p < 0,0001$) (*рис.*).

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (Ме [25; 75])

Показатели	I группа, n=32	II группа, n=29	III группа, n=44	IV группа, n=30
Возраст, лет	59,5 [50; 64]	58,7 [51; 65]	57,8 [52; 63]	58,3 [53; 64]
М/Ж	13/19	18/11	18/26	13/17
Длительность ССЗ	6,7 [4; 10]	5,6 [3; 9]	6,3 [3; 11]	6,1 [3; 10]
Пациенты с АГ, %	100	100	100	100
Пациенты с ПИКС (%)	9 (28,1)	7 (24,1)	14 (31,8)	4 (13,3)
ФК ХСН	2	2	2	2
Пациенты с СД (%)	4 (12,5)	6 (20,7)	11 (25)	3 (10)
Анамнез СД, годы	3,4 [2; 5]	4,4 [3; 8]	4,6 [2; 6]	4,1 [2; 6]
ИМТ, кг/м ²	23,3 [21; 24]*	27,2 [26; 29]	32,0 [31; 34]	29,7 [27; 29]
ОТ, М, см	79 [71; 80]*	93 [90; 102]	115 [100; 127]	98 [94; 106]
ОТ, Ж, см	82 [72; 84]	95 [88; 100]	113 [98; 120]	92 [81; 106]
ОБ, М, см	88 [85; 92]	94 [90; 100]	108 [100; 116]	93 [94; 104]
ОБ, Ж, см	92 [90; 95]	96 [94; 110]	112 [96; 110]	97 [94; 106]
ОТ/ОБ, М	0,89 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 1]	1 [0,8; 1]	1 [0,8; 0,9]
ОТ/ОБ, Ж	0,89 [0,8; 0,9]	1,0 [0,8; 1]	1,0 [0,8; 1]	0,92 [0,8; 0,9]
ОТ/ОБ $> 0,9$, М, %	53	88	88	76
ОТ/ОБ $> 0,85$, Ж, %	89	81	92	70
ЧСС, мин	74 [68; 80]	72 [68; 88]	68 [62; 78]	72 [66; 78]
Длительность НАЖБП	5,3 [3; 8]	4,0 [2; 7]	6,0 [1; 9]	–
FLI, ед	74,5 [65; 80]	78,9 [66; 84] ^а	79,8 [69; 84]	12 [10; 15]
FIB-4, ед	2,85 [2,1; 3,3]*	3,15 [2,5; 3,9] ^а	3,28 [2,7; 4,2]	0,4 [0,1; 1,2]
FIB-4 1,45–2,67, %	12	8	12	–
FIB-4 $> 2,67$	88	92	88	–
RFM, %	28,23 [24; 32]	34,75 [28; 41]	36,68 [29; 43]	30,6 [28; 35]
RFM, %, мужчины	24 [22; 25]	32 [30; 34]	33 [28; 38]	27 [25; 30]
RFM, %, женщины	27 [22; 31]	35 [32; 39] ^а	36 [33; 38]	30 [27; 34]
RFM, > 25 % мужчины, %	15	100	100	100
RFM, > 30 % женщины, %	84	100	100	100
Небольшая ДЖТ, %	–	–	–	23,4
Умеренная ДЖТ, %	6,3	–	–	66,6
Выраженная ДЖТ, %	93,7	100	100	10

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; ЧСС – частота сердечных сокращений; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; FLI (Fatty Liver Index) – расчетный индекс стеатоза печени; FIB-4 (Fibrosis-4 index) – расчетный индекс фиброза печени; RFM (Relative fat mass) – индекс относительной жировой массы; ДЖТ – дисфункция жировой ткани; * – достоверность различий между I и IV группами, $p < 0,05$; ^а – достоверность различий между II и IV группами, $p < 0,05$; # – достоверность различий между I и III, $p < 0,05$.

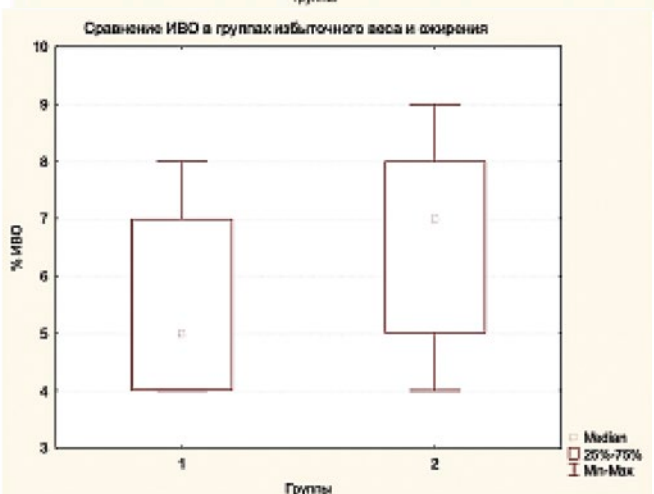
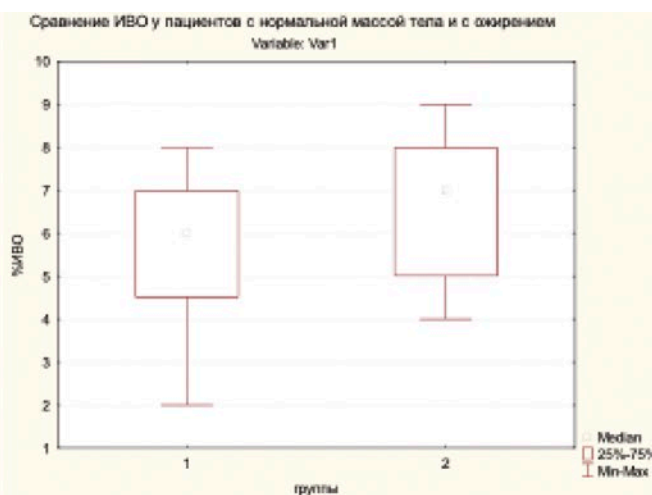
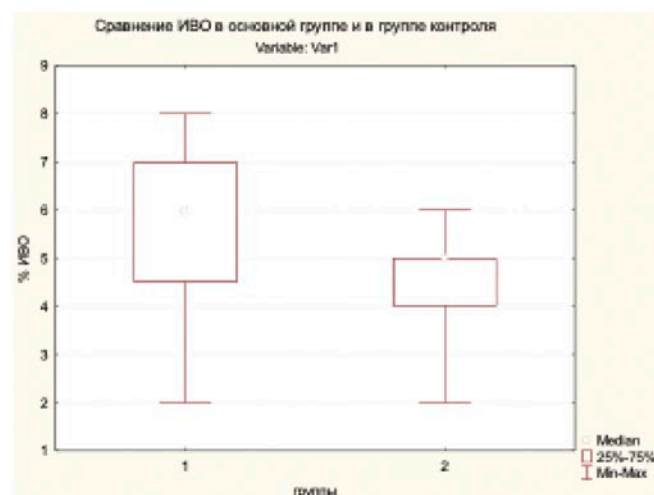


Рисунок. Индекс висцерального ожирения в исследуемых группах
Примечание: ИВО – индекс висцерального ожирения.

При определении выраженности ДЖТ отмечено, что в группе больных с НАЖБП и НМТ у 6,3 % присутствовала средняя степень ДЖТ, а у 93,7 % – тяжелая степень.

Следует отметить, что у пациентов I группы уровень FIB-4 был статистически значимо выше по сравнению с пациентами IV группы ($p<0,05$). Различия между пациентами II и IV групп были также достоверны ($p<0,05$) (табл. 1).

Доля лиц с FIB-4 в диапазоне 1,45–2,67 («серая зона», нет четких данных о наличии фиброза печени) в группе пациентов с НАЖБП и НМТ составила 12 %, значимо не отличаясь от лиц II и III (8 и 12 % соответственно). Более того, доля пациентов с FIB-4>2,67 (высокая вероятность наличия фиброза печени) значимо не различалась и составила 88, 92 и 88 % в I, II и III группах соответственно. Проведенный корреляционный анализ показал у пациентов I группы прямые достоверные умеренные связи между ИВО и индексом фиброза печени (FIB-4) ($r=0,6$, $p<0,05$) и между индексом RFM и показателями, характеризующими повреждение печени, ГГТП ($r=0,47$, $p<0,05$) и АСТ ($r=0,49$, $p<0,05$).

Оценка показателей структурно-функционального состояния миокарда (табл. 2) продемонстрировала, что индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), важный независимый фактор сердечно-сосудистого риска, уровень которого коррелирует с ростом смертности от всех причин, инфарктов, инсультов и внезапной сердечной смерти у кардиологического пациента, был повышен у всех пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от ИМТ. Достоверных различий между показателями I, II и III группами получено не было. У пациентов I, II и III групп он составил 158,7 [137; 198] г/м², 157,7 [125; 202] г/м² и 152,7 [100; 205] г/м² соответственно и был статистически значимо

Таблица 2
Эхокардиографические параметры сердца
в исследуемых группах (Ме [25; 75])

Параметр	I группа	II группа	III группа	IV группа
ФВ, %	61,8 [53; 71]	56,8 [51; 67] [#]	54,9 [48; 65]	64 [60; 69]
ЛП, см	3,2 [2,1; 4,3]	3,3 [2; 4,5]	3,5 [2,5; 4,4]	3,1 [2,3; 4,1]
МЖП, см	1,0 [0,8; 1,1]	1,0 [0,3; 0,1]	0,98 [0,7; 0,12]	1,0 [0,6; 1,2]
ЗСЛЖ, см	0,9 [0,7; 1,2]	0,9 [0,6; 1,4]	1,09 [0,8; 1,4]	1,08 [0,5; 1,3]
ИММЛЖ, г/м ²	158,7 [137; 198]	157,7 [125; 202] [#]	152,7 [100; 205]	126,9 [110; 142]
ГЛЖ, %	82 [*]	88	91	79
ЭГ ЛЖ, %	62	56	41	73
КГ ЛЖ, %	38 [*]	44 [#]	59	27
Нормальная геометрия ЛЖ, %	18	12	8,4	21
Частота встречаемости ДД, %	54,7 [*]	59,4 [#]	61,1	48,9

Примечание: ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия; ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия; ЛЖ – левый желудочек; ДД – диастолическая дисфункция; * – достоверность различий между I и IV группами, $p<0,05$; # – достоверность различий между II и IV группами, $p<0,05$.

выше по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без НАЖБП – 126,9 [110; 142] г/м² (табл. 2).

Частота встречаемости гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с НАЖБП и НМТ была статистически значимо выше по сравнению с группой лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями без НАЖБП (82 vs 79 %), при этом достоверно не различаясь со II и III группами (88 vs 91 % соответственно).

Частота выявления диастолической дисфункции левого желудочка составила 54,7 vs 48,9 % в I и IV группах соответственно ($p<0,05$) (табл. 2). Отмечена корреляция ИВО и RFM в I группе больных с ИММЛЖ ($r=0,52$, $p<0,05$ и $r=0,47$, $p<0,05$ соответственно).

Обсуждение

Исторически сложилось так, что метаболические заболевания печени в основном связывали с избыточной массой тела, ожирением и связанными с этим метаболическими нарушениями. Однако данные метаанализа, объединившего 93 исследования ($n=10576$ 383) в 24 странах, в популяции НАЖБП постулировали, что 19,2% (95% ДИ 15,9–23,0) людей были с НМТ и 40,8% (95% ДИ 36,6–45,1) не страдали ожирением. Среди лиц с НАЖБП без ожирения или с НМТ у 39,0% (95% ДИ 24,1–56,3) выявлялся неалкогольный стеатогепатит, у 29,2% (95% ДИ 21,9–37,9) – выраженный фиброз (стадия ≥ 2), а у 3,2% (95% ДИ 1,5–5,7) – цирроз печени [17]. Независимо от различий в составе тела, как у «худых», так и у тучных людей с НАЖБП, в основном наблюдаются аналогичные основные клеточные и молекулярные нарушения, схожесть которых составляет основу для развития и прогрессирования печеночных и внепеченочных осложнений [18]. В настоящее время обсуждается роль в формировании данных изменений системной инсулинорезистентности [19], окислительного стресса, развития митохондриальной дисфункции и стресса эндоплазматического ретикулума [20], дисбиотических изменений в кишечнике [22, 23]. Однако отмеченный феномен во многом опосредован наличием у пациента с НАЖБП и НМТ ВО и метаболических расстройств, определяющих прогрессирование фиброза печени у любого пациента с НАЖБП [18]. При НАЖБП у лиц с НМТ, несмотря на отсутствие изменений общего количества жировой ткани, наблюдается специфический паттерн распределения жира, характеризующийся увеличением висцерального жира и эктопическим накоплением жира в печени [23–25]. Отмечено, что у лиц без ожирения площадь висцерального жира может превышать таковую у людей с ожирением, что подчеркивает его важное значение как фактора, способствующего развитию заболевания [26].

Этот новый фенотип заболевания характеризуется не менее агрессивным течением и формированием неблагоприятного печеночного и внепеченочного прогноза [18].

В проведенном нами исследовании показано, что выраженность висцерального ожирения у пациентов с диагностированной НАЖБП и НМТ была сопоставима с пациентами, имеющими избыточную массу тела и ожирение по таким показателям, как соотношение ОТ/ОБ, ИВО и наличие признаков тяжелой дисфункции висцеральной жировой ткани, индекс RFM. Эктопическое накопление жира, особенно вокруг сердца и печени, тесно связано с прогрессированием НАЖБП и ее сердечно-сосудистыми осложнениями. Известно, что выраженность ВО во многом определяет процессы прогрессирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП, с одной стороны, с другой стороны – формирует риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов [27].

ДЖТ приводит к изменению профиля секреции адипокинов и провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-6, MCP-1. Одновременно происходит снижение уровня противовоспалительных медиаторов, таких как адипонектин [28]. Этот дисбаланс способствует «метаболическому воспалению» и формированию хронического системного низкоуровневого воспаления. Известно, что даже небольшое

количество «метаболически неблагоприятного» висцерального жира может инициировать системное воспаление и повреждение печени, что отличает его от часто более крупной, но, возможно, менее дисфункциональной жировой ткани, наблюдаемой у некоторых людей с ожирением [29]. Ранее нами отмечено, что индекс воспалительной нагрузки, интегральный показатель, используемый для оценки интенсивности системного воспаления и рассматриваемый как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациента с ИБС значимо повышен у лиц с НАЖБП и НМТ, коррелируя при этом с показателями жесткости сосудистой стенки и индексом фиброза печени FIB-4 [30]. В настоящем исследовании в группе пациентов с НАЖБП и НМТ ИВО коррелировал с тяжестью фиброза печени FIB-4, а RFM – с показателями, характеризующими повреждение печени, что подчеркивает вклад ВО в формирование последствий хронического системного воспаления.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у людей с НАЖБП, и этот риск сохраняется независимо от ИМТ человека [19]. Эпикардальная жировая ткань, обычно считающаяся защитной благодаря своим противовоспалительным и антифибротическим свойствам, претерпевает фенотипические изменения в контексте системного воспаления, связанного с НАЖБП [31], способствуя формированию структурного ремоделирования сердца, дисфункции левого желудочка, ассоциируясь с тяжестью НАЖБП [32]. В проведенном нами исследовании все пациенты, включенные в исследование, имели сердечно-сосудистые заболевания, признаки структурно-функциональных нарушений, ими опосредованных. Однако отмечено, что ИММЛЖ был значимо выше у пациентов с НАЖБП и НМТ при сопоставимых клинико-лабораторных показателях, проводимой им базисной терапии имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе нашего исследования было показано, что показатель RTF в группе пациентов с НМТ достоверно коррелировал с фракцией выброса левого желудочка, ИММЛЖ ($r=-0,58$; $r=0,52$; $p<0,05$). Подобные изменения тесно связаны с нарушением липидного обмена у пациентов с НАЖБП. В ранее проведенном нами исследовании отмечено, что даже при отсутствии СД 2 типа показатели липидного спектра у лиц с НАЖБП и НМТ демонстрируют более неблагоприятные изменения (достоверное снижение уровня ЛПВП при сопоставимых уровнях триглицеридов и общего холестерина) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением. Также значимым является достоверно чаще выявляемая у них инсулинорезистентность, что служит предиктором развития различных метаболических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [9].

Выводы

НАЖБП у пациентов с НМТ – это новый фенотип болезни, является клинически значимым состоянием, требующим индивидуального подхода к диагностике и лечению в связи с выявляемыми у них особенностями патогенеза и, в частности, вклада феномена ВО в его развитие. Несмотря на растущее признание, сохраняются существенные недостатки в подтверждении НАЖБП у людей с нормальным весом и необходимости всесторонней оценки у них

дисфункции висцерального жира. Понимание патогенетических особенностей формирования этого нового фенотипа НАЖБП имеет важное значение для разработки терапии, направленной не только на снижение веса, но и на улучшение здоровья и функциональности жировой ткани, даже без существенного уменьшения веса.

Список литературы / References

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *J Hepatol*. 2023; 77 (4): 1335–47. DOI: 10.1097/jhep.0000000000000004
2. Mantovani A., Csermely A., Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6 (11): 903–913. DOI: 10.1016/S2468-1253 (21) 00308-3
3. Pădureanu V., Fort, ofoiu, M.C., Pirs, coveanu, M, et al. Cardiovascular Manifestations of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites* 2025; 15: 149. DOI: 10.3390/metabo15030149
4. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (9): 3356. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356
5. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Кутенко В.А. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21 (9): 3356. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356
6. Драпкина О.М., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (данные российских эпидемиологических исследований). Сердечно-сосудистая терапия и профилактика. 2025; 24 (2): 4316. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>
7. Drapkina O.M., Evstifeeva S.E., Shalnova S.A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24 (2): 4316. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>
8. Almomani A, Kumar P, Onwuzo S, et al. Epidemiology and prevalence of lean nonalcoholic fatty liver disease and associated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and cardiovascular outcomes in the United States: a population-based study and review of literature. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep; 38 (2): 269–273. DOI: 10.1111/jgh.16049
9. Ha J, Yim SY, Karagozian R. Mortality and Liver-Related Events in Lean Versus Non-Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep; 21 (10): 2496–2507.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.11.019
10. Туркина С.В., Тыщенко И.А., Косицова М.А. и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела. Свидетельство о регистрации базы данных № 2023621531, 17.05.2023 г.
11. Turkina S.V., Tishchenko I.A., Kositsova M.A. et al. Assessment of the risk of cardiovascular complications in individuals with non-alcoholic fatty liver disease with normal body weight. Certificate of state registration of the database № 2023621531, 17.05.2023. (In Russ.).
12. Туркина С.В., Стащенко М.Е., Тыщенко И.А. и др. Кардиометаболические нарушения у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2024; 21 (3): 109–117. DOI: 10.19163/1994-9480-2024-21-3-109-117
13. Turkina S.V., Statsenko M.E., Tishchenko I.A. et al. Cardio-metabolic disorders in a patient with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2024; 21 (3): 109–117. (In Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2024-21-3-109-117
14. Feng RN, Du SS, Wang C, et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (47): 17932–17940. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17932
15. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. Год утверждения: 2024. ID 748 Утверждено Министерством здравоохранения Российской Федерации. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2259-2564
16. Косицова Марина Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹. E-mail: marinaalekscandrovna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4718-5028

Сведения об авторах

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней¹. E-mail: turkina.vlg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8844-2465

Горбачева Елена Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней¹, врач-терапевт². E-mail: kasli1@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7367-7248

Тыщенко Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹. E-mail: tishenco-card@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3046-7264

Титаренко Марина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹. E-mail: manina26@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3749-6076

Лопушкова Юлия Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2259-2564

Косицова Марина Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹. E-mail: marinaalekscandrovna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4718-5028

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

² ФГБУЗ «Волгоградский медицинский клинический центр» ФМБА России, Волгоград, Россия

Автор для переписки: Туркина Светлана Владимировна. E-mail: turkina.vlg@gmail.com

Для цитирования: Туркина С.В., Горбачева Е.Е., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н., Лопушкова Ю.Е., Косицова М.А. Роль висцерального жира в формировании печеночных и кардиальных изменений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела. Медицинский алфавит. 2026; (5): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-67-72>

12. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 10980.
13. Cacciatori S, Calvani R, Marzetti E et al. Predictive values of relative fat mass and body mass index on cardiovascular health in community-dwelling older adults: Results from the Longevity Check-up (Lookup) 7. *Maturitas*. 2024 Jul; 185: 108011. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108011
14. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920–2.
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846–54.
16. Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (11): 6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
17. Galavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (11): 6162. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
18. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 5: 739–752. DOI: 10.1016/S2468-1253 (20) 30077-7
19. Dey P. The emerging phenotype of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: what's different? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Oct 20; 16: 1693123. DOI: 10.3389/fendo.2025.1693123
20. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 6; 7 (1): 216. DOI: 10.1038/s41392-022-01073-0
21. Karkucinska-Wieckowska A, Simoes ICM, Kalinowski P, et al. Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: A complex relationship. *Eur J Clin Invest*. 2022 Mar; 52 (3): e13622. DOI: 10.1111/eci.13622
22. Duarte SMB, Stefano JT, Miele L, et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Apr; 28 (4): 369–384. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.014
23. Dey P. Gut microbial signatures associated with the Indian lean MASLD phenotype. *Front Nutr*. 2025 Sep 24; 12: 1673517. DOI: 10.3389/fnut.2025.1673517
24. Bansal S, Vachher M, Arora T, et al. Visceral fat: A key mediator of NAFLD development and progression. *Hum Nutr Metab*. 2023; 33: 200210. DOI: 10.1016/j.hnm.2023.200210
25. Patel AH, Peddu D, Amin S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean/Nonobese and Obese Individuals: A Comprehensive Review on Prevalence, Pathogenesis, Clinical Outcomes, and Treatment. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Apr 28; 11 (2): 502–515. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00204
26. Seaw KM, Henry CJ, Bi X. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and visceral fat measured by imaging-based body composition analysis: a systematic review. *Visers*. 2023; 3: 463–93. DOI: 10.3390/visers3030033
27. Chen M, Cao Y, Ji G, Zhang L. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Front Endocrinol*. 2023; 14: 1217249. DOI: 10.3389/fendo.2023.1217249
28. Kim Y, Han E, Lee JS, et al. Cardiovascular Risk Is Elevated in Lean Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2022 Mar 15; 16 (2): 290–299. DOI: 10.5009/gnl210084
29. Lu C-W, Yang K-C, Chi Y-C, et al. Adiponectin-leptin ratio for the early detection of lean non-alcoholic fatty liver disease independent of insulin resistance. *Ann Med*. 2023; 55: 634–42. DOI: 10.1080/07853890.2023.2179106
30. Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020 May; 158 (7): 1929–1947.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.020
31. Туркина С.В., Горбачева Е.Е. Оценка индекса воспалительной нагрузки у пациентов с ишемической болезнью сердца и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапия. 2025; 11 (S8): 479.
32. Turkina S.V., Gorbacheva E.E. Evaluation of the inflammatory load index in patients with coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Therapy*. 2025; 11 (S8): 479. (In Russ.).
33. Emamat H, Tangestani H, Behrad Nasab M, Ghalandari H, Hekmatdoost A. The association between epicardial adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of existing human studies. *EXCLI J*. 2021 Jun 14; 20: 1096–1105. DOI: 10.17179/excli2021-3815
34. Lee CW, Yun CH, Huang WH, et al. The association of pericardial fat and periaortic fat with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2022 Aug 18; 12 (1): 14014. DOI: 10.1038/s41598-022-18499-9

Статья поступила / Received 19.03.2026

Получена после рецензирования / Revised 25.03.2026

Принята в печать / Accepted 25.03.2026

About authors

Turkina Svetlana V., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Internal Medicine¹. E-mail: turkina.vlg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8844-2465

Gorbacheva Elena E., assistant at Dept of Internal Medicine¹, therapist². E-mail: kasli1@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7367-7248

Tyshchenko Irina A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Internal Diseases¹. E-mail: tishenco-card@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3046-7264

Titarenko Marina N., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Internal Diseases¹. E-mail: manina26@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3749-6076

Lopushkova Yuliya E., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Internal Diseases¹. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2259-2564

Kositsova Marina A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Internal Diseases¹. E-mail: marinaalekscandrovna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4718-5028

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Volgograd, Russia

Corresponding author: Turkina Svetlana V. E-mail: turkina.vlg@gmail.com

For citation: Turkina S.V., Gorbacheva E.E., Tyshchenko I.A., Titarenko M.N., Lopushkova Yu. E., Kositsova M.A. The role of visceral fat in the formation of hepatic and cardiac changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. *Medical alphabet*. 2026; (5): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-67-72>



Эффективность Эзогарда в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с рефлюкс эзофагитом

М. Ф. Осипенко¹, Е. А. Бикбулатова¹, В. В. Леонтьев², Я. А. Краснер¹, Л. Ю. Панкова¹

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

² ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболевания пищевода широко распространены среди населения, особенно гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). При длительном течении ГЭРБ, несвоевременной диагностике и неправильном лечении возрастает риск пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода. Все чаще встречаются заболевания пищевода, не связанные с рефлюксом – инфекционный, эозинофильный эзофагит. Причина повреждений слизистой пищевода – нарушение равновесия между факторами защиты и агрессии. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики. В последнее время активно применяется группа эзофагопротекторов на основе гиалуроновой кислоты и алгинатов. Нами проведено исследование по оценке эффективности комплексной терапии рефлюкс эзофагита B-D при ГЭРБ, включающей ИПП и комбинированный отечественный эзофагопротектор Эзогард. Добавление эзофагопротектора Эзогарда в течение одного месяца к комплексному лечению ГЭРБ (образ жизни и ИПП) позволяет добиться более быстрого купирования основного симптома – изжоги, более эффективного заживления эрозий слизистой оболочки пищевода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рефлюкс эзофагит, изжога, эзофагопротекторы, ГЭРБ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of Esoguard in the complex treatment of gastroesophageal reflux disease with reflux esophagitis

M. F. Osipenko¹, E. A. Bikbulatova¹, V. V. Leontyev², Ya. A. Krasner¹, L. Yu. Pankova¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² City Clinical Polyclinic No. 1, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Esophageal diseases are common among the population, particularly gastroesophageal reflux disease (GERD). Long-term GERD, delayed diagnosis, and inadequate treatment increase the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Non-reflux-related esophageal diseases, such as infectious and eosinophilic esophagitis, are becoming increasingly common. Damage to the esophageal mucosa is caused by an imbalance between protective and aggressive factors. The main groups of drugs used to treat GERD include proton pump inhibitors (PPIs), potassium-competitive proton pump inhibitors, alginates, antacids, and prokinetic agents. Recently, a group of esophageal protectors based on hyaluronic acid and alginates has been actively used. We conducted a study to evaluate the effectiveness of combination therapy for reflux esophagitis B-D associated with GERD, including a proton pump inhibitor (PPI) and the domestically produced esophageal protector Ezogard. Adding the esophageal protector Ezogard to the combination GERD treatment (lifestyle and PPI) for one month results in faster relief of the main symptom – heartburn – and more effective healing of esophageal mucosal erosions.

KEYWORDS: reflux esophagitis, heartburn, esophageal protectors, GERD.

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

Введение

Болезни пищевода – нередкая проблема во врачебной практике. В связи с разнообразием симптомов от типичной изжоги до таких, как кашель или боли в грудной клетке, эти пациенты могут быть на приеме у врачей разных специальностей. Причинами болезней пищевода могут быть органические причины. Так, эзофагиты могут быть следствием рефлюкса, вирусов, лекарственных препаратов, грибковой инфекции, болезни Крона. Пищевод могут поражать опухолевые процессы, аномалии строения (дивертикулы). Нарушения моторики и двигательной активности пищевода могут привести к ахалазии, эзофагоспазму, гиперконтрактивному пищеводу. Причиной

симптоматики со стороны пищевода могут быть и «функциональные заболевания» – расстройства «gut-brain axis», функциональная боль в грудной клетке, связанная с пищеводом, функциональная изжога, гиперчувствительность к рефлюксу, ком в горле, функциональная дисфагия [1].

Несомненно, самое частое заболевание пищевода – это гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). ГЭРБ – хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищеводно-желудочного перехода и наличием

патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Это состояние, при котором наблюдается рефлюкс желудочного содержимого в пищевод, приводящий к возникновению симптомов и/или осложнений. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных, наличия повреждений слизистой оболочки пищевода при эндоскопии (рефлюкс-эзофагит В, С, D по Лос-Анджелесской классификации) или патологического заброса кислого содержимого в пищевод во время рН-импедансометрии. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики, эзофагопротекторы [2, 3]. Следствием ГЭРБ являются снижение качества жизни пациентов и развитие таких осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, что требует проведения своевременной диагностики и лечения.

Риск аденокарциномы возрастает при длительном течении ГЭРБ (>5 лет), при тяжелом течении, при ежедневных клинических проявлениях ГЭРБ [4].

За последние годы наблюдается рост ГЭРБ в мире, в том числе и в России. В 2006–2007 гг. было проведено многоцентровое эпидемиологическое исследование «МЭГРЕ», в котором были использованы критерии клиники Мейо. По результатам данного исследования, распространенность ГЭРБ в России составила 13,3 % [5]. В 2008 году были опубликованы результаты второго крупного эпидемиологического исследования «АРИ-АДНА». В качестве критерия диагностики ГЭРБ была выбрана изжога с частотой 2 раза в неделю и более; распространенность ГЭРБ среди населения России составила 22,7 % [6]. При проведении многоцентрового исследования распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России в 2015–2017 гг. были проанализированы 6132 анкеты пациентов в возрасте от 18 до 90 лет. Использовался критерий клиники Мейо: наличие частой изжоги и/или регургитации. Результаты свидетельствуют о еще более высокой распространенности ГЭРБ среди жителей городов России, обратившихся за первичной медицинской помощью, – 34,2 % [7].

Наряду с ГЭРБ все чаще встречаются заболевания пищевода, не связанные с патологическим рефлюксом. Среди них лекарственно-индуцированные, эозинофильные, инфекционные эзофагиты. Впервые язвы пищевода, вызванные приемом хлорида калия, были описаны в 1970 г. Пембертоном. Повреждающим действием обладают некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), аскорбиновая кислота, бисфосфонаты, варфарин, ацетомифен и другие препараты [8]. Среди инфекций чаще всего поражают слизистую оболочку пищевода цитомегаловирусы и вирусы герпеса, особенно у иммунокомпрометированных лиц, ВИЧ-инфицированных, при опухолевых процессах [9]. Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) – это хроническое иммуно-опосредованное поражение пищевода, характеризующееся дисфункцией пищевода и эозинофильным воспалением (≥ 15 эозинофилов в поле зрения в наиболее

пораженном участке). Вероятно, распространенность ЭЭ выше, чем по статистике, так как он часто маскируется под рефрактерную ГЭРБ [10].

Разработаны отечественные препараты, обладающие эзофагопротективными свойствами. Среди них Эзогард, состоящий из высокомолекулярной и низкомолекулярной гиалуроновых кислот, хондроитинсульфата, альгината натрия), и Эзовиск (гиалуроновая кислота, альгинат натрия, бикарбонаты).

Проведено исследование эффективности и переносимости препарата Эзогард у пациентов с ГЭРБ.

Цель исследования

Оценить эффективность комплексной терапии рефлюкс эзофагита при ГЭРБ, включающей ИПП и комбинированный эзофагопротектор Эзогард.

Материалы и методы

Дизайн исследования – сравнительное открытое когортное. В исследование было включено 34 пациента с ГЭРБ, рефлюкс эзофагитом В и С.

Критерии включения: возраст 18–80 лет, подтвержденная эндоскопическим исследованием ГЭРБ, подписанное информированное согласие, согласие заполнять анкету.

Критерии невключения: отсутствие четкого описания величины эрозий на слизистой оболочке пищевода, тяжелые декомпенсированные сопутствующие заболевания, требующие массивной лекарственной терапии, в том числе оказывающих негативное влияние на слизистую пищевода и тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Всем пациентам даны строгие рекомендации по коррекции образа жизни.

1 группа – основная: 23 больных закончили лечение; возраст $56,2 \pm 8,34$ года, 12 мужчин, 10 женщин, получали терапию: нексиум 40 мг или нольпаза 40 мг утром натощак за 30 минут до завтрака и эзогард 2 чайные ложки (10 мл) 4 раза в день после еды в течение 30 дней, затем терапия ИПП продолжена до 2 месяцев.

2 группа сравнения: 10 больных, возраст $58,3 \pm 4,54$ года, 6 мужчин, 4 женщины, терапия нексиум 40 мг или нольпаза 40 мг утром натощак за 30 минут до завтрака в течение 2 месяцев.

Характеристика больных представлена в *таблице*. Пациенты сопоставимы по возрасту, полу, тяжести поражения пищевода.

Исходно все больные обеих групп предъявляли сходные жалобы. Так, все больные испытывали изжогу. 7 пациентов основной группы жаловались также на периодическую отрыжку съеденной пищей. Горечь во рту также беспокоила соответственно 5 и 1 пациента основной группы и группы сравнения. У 6 пациентов основной группы и 1 пациента группы сравнения изжога сопровождалась болевыми ощущениями по ходу пищевода. Боли в эпигастрии (синдром диспепсии) исходно присутствовали у 7 больных основной группы и 4 больных группы сравнения.

Исходно рефлюкс С был диагностирован у 4 больных 1-й группы и 4 больных в группе сравнения. Рефлюкс

Таблица
Характеристика больных, включенных в исследование

		1 группа	2 группа	p
Количество пациентов (n)		23	10	
Возраст		56,2 ± 8,34 г. (от 27 до 78)	58,3 ± 4,54 г. (от 45 до 73)	p > 0,05
Пол, М/ж		12/11	6/4	
Исходно степень рефлюкс эзофагита по Лос-Анджелесской классификации	Рефлюкс эзофагит С	4	4	p > 0,05
	Рефлюкс эзофагит В	18	6	
	Рефлюкс эзофагит А	1	0	

эзофагит В выявлен у 18 больных основной группы и 6 больных группы сравнения и у 1 больного основной группы диагностирован эзофагит А. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы была выявлена при эндоскопическом исследовании у 8 больных основной группы и 3 больных группы сравнения. Пищевод Барретта сопровождался рефлюкс эзофагиту у одного больного 1-й группы, стриктуры пищевода пептического генеза были выявлены у 4 больных 1-й группы и одного больного группы сравнения.

Основной курс терапии составил два месяца, затем поддерживающая терапия ИПП согласно рекомендациям РГА [2].

Эндоскопический контроль проводился не позднее 2 месяцев от начала лечения. Оценивалась динамика симптомов ГЭРБ (пациент самостоятельно заполнял анкету), а также качество жизни с помощью анкеты SF 36. В ней традиционно выделялись следующие шкалы: «физическое функционирование» (ФФ), «ролевое физическое функционирование» (РФФ), «физическая боль» (ФБ), «общее здоровье» (ОЗ), «вitalность» (В), «психическое здоровье» (ПЗ), «социальное функционирование» (СФ), «ролевое эмоциональное функционирование» (РЭФ). Четыре шкалы (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, физическая боль и общее здоровье) отражают физическое здоровье, а четыре оставшиеся шкалы (vitalность, психическое здоровье, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование) отражают психическое здоровье.

Статистический анализ осуществляли с применением пакетов программ IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартное отклонение среднего. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75 перцентили ($Me [25\%; 75\%]$). Оценку нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах проводили с использованием критерия согласия Колмогорова – Смирнова. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05. Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований

с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ.

Результаты и их обсуждение

Патогенез заболеваний пищевода универсален – нарушение равновесия между факторами защиты (состояние слизистой пищевода, клиренс пищевода) и факторами агрессии – рефлюкс, лекарства, инфекции, химические соединения. Пищевод не имеет четко выраженного слоя слизи, клеток, секретирующих бикарбонаты, вследствие чего отсутствует нативная презепителиальная защита от кислоты [11].

Важным компонентом в патогенезе развития ГЭРБ является нарушение строения и функционирования слизисто-эпителиального барьера пищевода. Барьерная функция эпителия пищевода обеспечивается за счет клеток внутреннего рогового слоя, соединенных межклеточными контактами (гликопротеинами клеточной адгезии). Комплекс «десмосома – промежуточные филаменты» демонстрирует ключевые связи, которые при заболевании пищевода ослабевают [2, 12].

Является несомненным тот факт, что ИПП являются препаратами выбора при лечении и симптомов ГЭРБ, и имеющегося эрозивного эзофагита [2]. В последние годы появились препараты, действие которых направлено на возможности укрепления слизистой оболочки и создания барьера с помощью продуктов местного действия и повышения их биоадгезии к слизистой пищевода. Эзофагопротекторы – это новая группа препаратов на основе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата в биоадгезивной форме, которая обеспечивает защиту слизистой оболочки пищевода. Экспериментальные исследования комбинации гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, альгинатов и антацидов проводились как на животных моделях, так и на людях. Препараты также позволили снизить проницаемость слизистой оболочки пищевода, поврежденной кислотой, пепсином или желчными кислотами [2, 13–16].

В проводимом исследовании в первой группе сроки полного купирования изжоги были достоверно меньше: $6,31 \pm 3,85$ дня по сравнению со второй группой – $11,6 \pm 5,45$ дня ($p < 0,05$). «Полное купирование изжоги» означало

отсутствие симптомов в течение минимум трех последовательных дней. Сроки купирования болей в эпигастрии достоверно не отличались между группами (в основной группе $9,00 \pm 3,45$ дня, в группе сравнения $11,25 \pm 3,28$ дня). Побочный эффект наблюдался только у 1 человека – диарея в основной группе, не потребовавший отмены терапии. То есть в группе, получавшей ИПП с эзофагопротектором, сроки купирования изжоги были достоверно меньше.

Купирование эзофагита в первой группе, получавшей ИПП и эзофагопротектор, произошло у 16 из 23 человек (69,5%), во второй группе, получавшей только терапию ИПП, у 3 из 10 (30%). Различия статистически значимы ($p < 0,05$). В первой группе достоверно снизилась степень тяжести эзофагита при попарном сравнении ($p < 0,05$) (рис.). Так, ни у одного из пациентов по итогам терапии не был диагностирован рефлюкс эзофагит С, рефлюкс эзофагит В отмечался у 1 пациента в основной группе и двух больных группы сравнения, рефлюкс эзофагит А выявлен у 5 больных основной группы и группы сравнения, эрозии полностью отсутствовали у 16 больных основной группы и 3 больных группы сравнения. Так, в группе, получавшей комплексное лечение ИПП с Эзогардом, динамика выраженности эзофагита в процессе лечения была достоверно более выражена.

Эзофагопротектор Эзогард включает хорошо изученные протективные компоненты. Альгинаты – полисахариды из стенки бурых водорослей, которые используются при лечении рефлюкса. Альгинат натрия оказывает защитное действие на слизистую, покрывает поверхность желудочно-кишечного тракта и вызывает агрегацию тромбоцитов. Основным механизмом действия является образование альгинатного рафта при контакте с желудочной кислотой, что создает физический барьер для рефлюкса. Альгинаты ингибируют активность пепсина *in vitro* на 52%. Ингибирующее действие альгината на пепсин считается вторичным механизмом антирефлюксной активности препаратов на основе альгината. Растворы альгината могут прилипать к пищеводу на срок до 60 минут. Альгинат натрия плохо всасывается и выводится с калом, было отмечено лишь несколько побочных эффектов [17, 18]. Гиалуроновая кислота – это биоадгезивный барьер, защищающий слизистую оболочку пищевода от повреждений, вызванных ГЭРБ, что подтверждено в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [20]. Гиалуроновая кислота влияет на обновление клеток эпителия слизистой оболочки и способствует заживлению эрозий. Хондроитин сульфат натрия обладает мукоадгезивными свойствами и создает барьер для слизистой оболочки пищевода. Хондроитин сульфат – это гликозаминогликан,

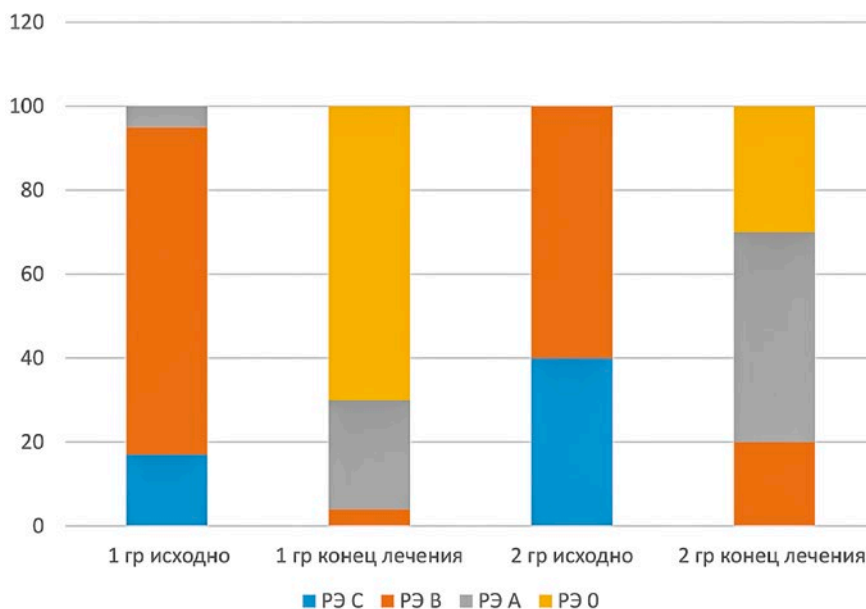


Рисунок. Динамика состояния слизистой пищевода в процессе лечения (РЭ – рефлюкс эзофагит), %

он создает прокладку между слизистой оболочкой и патологическим рефлюксатом [2, 21]. Проведены оригинальные контролируемые исследования фиксированной комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата в качестве защитного средства пищевода в популяции пациентов с эрозивной ГЭРБ. Полная эпителизация эрозий пищевода наступила к 28-му дню лечения [22].

Улучшение качества жизни отмечено в обеих группах. В основной группе изменения произошли максимально по шкалам физического функционирования с 65,5 [48; 75; 6,25] до 83,5 [80; 95], ролевого физического функционирования с 61 [25; 68] до 76 [48; 85], ролевого эмоционального функционирования с 43 [0; 33] до 64 [60; 68]. В группе сравнения наиболее значимые изменения коснулись шкал ролевого физического функционирования: с 57 [33; 65] до 75 [45; 79], физической боли с 60 [47,5; 70] до 78 [30; 89]. Таким образом, повышение качества жизни в процессе двухмесячного лечения затрагивало как физические, так и психические аспекты здоровья пациентов с ГЭРБ. Однако достоверных различий между группами в динамике показателей качества жизни в процессе лечения при попарном сравнении выявлено не было, что свидетельствует об эффективности различных подходов в терапии ГЭРБ на качество жизни.

Заключение

Среди болезней пищевода наиболее высока частота ГЭРБ. Терапия ГЭРБ, направленная на купирование агрессивных кислотно-пептических факторов, может быть усилена добавлением препаратов, обладающих протективными свойствами на слизистую пищевода, что ускоряет устранение ведущих клинических симптомов (изжоги), а также более эффективно купирует явления повреждения слизистой пищевода (рефлюкс эзофагит). В данном исследовании была показана эффективность отечественного препарата Эзогард, в состав которого входит гиалуроновая

кислота, хондроитинсульфат и альгинат, и добавление которого к ИПП в течение одного месяца позволяет добиться быстрее стойкого купирования основного симптома ГЭРБ – изжоги и более эффективного заживления эрозий слизистой оболочки пищевода. Препарат хорошо переносится, и эффективность терапии подтверждается субъективными и объективными показателями, а также динамикой качества жизни.

Список литературы / References

1. Douglas A. Drossman Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV Gastroenterology 2016; 150: 1262–1279.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Лапина Т.Л., Параскевова А.В., Андреев Д.Н., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зайратьянц О.В., Зольникова О.Ю., Дронова О.Б., Клярская И.А., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Маммаев С.Н., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцев Д.Е., Сайфудинов Р.Г., Сторонова О.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (5): 111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>
3. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Lapina T.L., Paraskevova A.V., Andreev D.N., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zairatyants O.V., Zolnikova O.Yu., Dronova O.B., Klyarskaya I.A., Korochanskaya N.V., Kucheryavyy Yu.A., Mammaev S.N., Osipenko M.F., Progov S.S., Poluektova E.A., Rumyantseva D.E., Sayfudinov R.G., Sidoronova O.A., Uspensky Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Recommendations of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Scientific Community for the Study of the Human Microbiome). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology. 2024; 34 (5): 111–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>
4. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.А. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов. Доктор.Ру. 2022; 21 (6): 29–34.
5. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. New international guidelines for the management of patients with gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment of typical syndromes. Doctor.Ru. 2022; 21 (6): 29–34. (In Russ.).
6. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахан Н.А. Нарушения пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. РЖГГК. 2012; 2: 14–21.
7. Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzakhaya N.L. Esophageal clearance disorders in gastroesophageal reflux disease and the possibilities of their correction. RZhGGK. 2012; 2: 14–21. (In Russ.).
8. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 83 (1): 45–50.
9. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of the Multicenter Study «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» (MEGRE). Therapeutic Archives. 83 (1): 45–50.
10. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). Эксп. клин. гастроэнтерол. 2008; 1: 20–30.
11. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavaki E.S., Komarov R.S. Analysis of the prevalence of heartburn: the national epidemiological study of the adult urban population (ARIADNA). Exp. Clin. Gastroenterol. 2008; 1: 20–30. (In Russ.).

Сведения об авторах

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней¹. E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Бикбулатова Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. E-mail: elenabik63@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7912-0758

Леонтьев Владислав Владимирович, зав. гастроэнтерологическим отделением². E-mail: vjacheslav_leontev@rambler.ru

Краснер Яков Аркадьевич, к.м.н. доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Панкова Лада Юрьевна, к.м.н. доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. E-mail: lada.pankova@mail.ru

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

² ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Осипенко Марина Федоровна. E-mail: ngma@bk.ru

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Леонтьев В.В., Краснер Я.А., Панкова Л.Ю. Эффективность Эзогарда в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с рефлюкс эзофагитом. Медицинский алфавит. 2026; (5): 74–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-74-78>

7. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П., Бутон М.А., Березина О.И., Валитова Э.Р., Сафина Д.Д., Алиева И.М., Ливзан М.А., Сарсенбаева А.С., Тарасова Г.Н., Эмбунтиекс Ю.В., Мубаракшина И.Р., Хайруллин И.Х., Кононова А.Г., Колбасников С.В., Маев И.В. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 48–56. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322/
8. Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyova A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., Butov M.A., Berezina O.I., Valitova E.R., Safina D.D., Alieva I.M., Livzan M.A., Sarsenbaeva A.S., Tarasova G.N., Embutnieks Yu.V., Mubarakshina I.R., Khairullin I. Kh., Kononova A.G., Kolbasnikov S.V., Maev I.V. Multicenter study of the prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux disease in patients at clinics in Russia. Therapeutic archive. 2022; 94 (1): 48–56. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
9. Joseph Mermelstein et al Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions/Clin Exp Gastroenterol. 2018; 11: 119–134 Postgrad Med J. 2021 Jun; 97 (1148): 349–350.
10. Kyung Hwa Jung, et al. Can endoscopists differentiate cytomegalovirus esophagitis from herpes simplex virus esophagitis based on gross endoscopic findings? Medicine (Baltimore). 2019 Jun; 98 (23).
11. Cristina Targa Ferreira Eosinophilic esophagitis – Where are we today? Esofagite eosinofílica – Qual é a nossa posição atual? Jornal de Pediatria Volume. 2019; 95 (3): 275–28.
12. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Клинически значимые стигмы выраженности ГЭРБ и диссоциация со степенью повреждения слизистой пищевода – обязательность эзофагопротекции? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 6 (190). С. 5–11.
13. Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Clinically significant stigmas of GERD severity and dissociation with the degree of damage to the esophageal mucosa – is esophagoprotection mandatory? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021. No. 6 (190). P. 5–11. (In Russ.).
14. David Garrod, Martyn Chidgey Desmosome structure, composition and function Biochimica et Biophysica Acta 1778; 2008: 572–587.
15. Di Simone MP, Baldi F, Vlasina V, et al. Barrier effect of Esoxx® on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. Clin Exp Gastroenterol. 2012; 5: 103–107. DOI: 10.2147/CEG. S31404
16. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2017; 30 (5): 1–9.
17. Batchelor HK, Banning D, Dettmar PW, Hampson FC, Jolliffe IG, Craig DQM. An in vitro mucosal model for prediction of the bioadhesion of alginate solutions to the oesophagus. Int J Pharm. 2002; 238 (1): 123–132. 11. (14).
18. Gabriella Gualfoni et al. Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating Sci Rep. 2017 Sep 4; 7 (1): 10355.
19. Noelia M Sanchez-Ballester, Bernard Bataille, Ian Soulairel. Sodium alginate and alginate acid as pharmaceutical excipients for tablet formulation: Structure-function relationship Carbohydr Polym. 2021 Oct 15; 270: 118399.
20. Muhammad Umar Aslam Khan et al. Sodium alginate-f-GO composite hydrogels for tissue regeneration and antitumor applications Int J Biol Macromol. 2022 May 31; 208: 475–485.
21. Peter Ian Chater et al. Alginate as a protease inhibitor in vitro and in a model gut system: selective inhibition of pepsin but not trypsin Carbohydr Polym. 2015 Oct 20; 131: 142–151.
22. Manfred Gross et al. Multicentre prospective study to evaluate effectiveness and safety of gel-forming and hyaluronic-acid containing chewable tablets as add-on treatment in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and unsatisfying proton pump inhibitor therapy/ BMC Gastroenterol. 2023 Sep 6; 23 (1): 304.
23. Tiziana Maria Grazia Pecora et al. Rheological Behavior of a New Mucoadhesive Oral Formulation Based on Sodium Chondroitin Sulfate, Xyloglucan and Glycerol J Funct Biomater. 2021 Apr 28; 12 (2): 28.
24. S Bordin, D N Andreev, I V Maev. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Ter Arkh. 2023 Jan 16; 94 (12): 1407–1412.

Статья поступила / Received 09.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 16.02.2026
Принята в печать / Accepted 16.02.2026

About authors

Osipenko Marina F., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. E-mail: ngma@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Bikbulatova Elena A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. E-mail: elenabik63@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7912-0758

Leontyev Vladislav V., head of Gastroenterology Dept². E-mail: vjacheslav_leontev@rambler.ru

Krasner Yakov A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Pankova Lada Yu., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. Email: lada.pankova@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² City Clinical Polyclinic No. 1, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Osipenko Marina F. E-mail: ngma@bk.ru

For citation: Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Leontyev V.V., Krasner Ya.A., Pankova L. Yu. Effectiveness of Esogard in the complex treatment of gastroesophageal reflux disease with reflux esophagitis. Medical alphabet. 2026; (5): 74–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-5-74-78>

